

ОПУХОЛИ ГОЛОВЫ И ШЕИ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
ЖУРНАЛ

*Особенности регионарных рецидивов
в центральной зоне после хирургического
лечения высокодифференцированного
рака щитовидной железы*

*Перспективы эпигенетической терапии
плоскоклеточного рака головы и шеи*

*Экспрессия PD- L1 и p53 при плоско-
клеточной карциноме ротоглотки
в зависимости от статуса вируса
папилломы человека*

2

2023 / ТОМ 13

HEAD
and
NECK
TUMORS

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

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

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



Опухоли ГОЛОВЫ и ШЕИ

www.ogsh.abvpress.ru

ежеквартальный

научно-практический
рецензируемый
журнал

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

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Подвязников Сергей Олегович, д.м.н., профессор, профессор кафедры онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, ведущий научный сотрудник онкологического отделения хирургических методов лечения № 10 (опухолей головы и шеи) ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» (НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина) Минздрава России, вице-президент Общероссийской общественной организации «Российское общество специалистов по опухолям головы и шеи» (Москва, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Мудунов Али Мурадович, д.м.н., профессор РАН, заведующий отделением опухолей головы и шеи «Клинический госпиталь Лапино», президент Общероссийской общественной организации «Российское общество специалистов по опухолям головы и шеи» (Москва, Россия)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Насхлеташвили Давид Романович, к.м.н., старший научный сотрудник отделения нейроонкологии ФГБУ «НМИЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

О С Н О В А Н В 2 0 0 9 Г .

Учредитель:
ООО «ИД «АБВ-пресс»

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Редакция не несет ответственности
за содержание публикуемых
рекламных материалов.

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

ISSN 2222-1468 (Print)

2
ТОМ 13
'23

ISSN 2411-4634 (Online)

Опухоли головы и шеи.
2023. Том 13. № 2. 1–84.

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2023

Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» – 82408.

Отпечатано в типографии
«Мэйл Текнолоджи». 105082,
Москва, Переведеновский
пер., 13 стр. 16.

Тираж 2000 экз. Бесплатно

www.ogsh.abvpress.ru

НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ

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

Чойзионов Евгений Лхаматренович, д.м.н., профессор, академик РАН, директор Научно-исследовательского института онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН», член президиума Ассоциации онкологов России, председатель Ассоциации онкологов Сибири (Томск, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

Аванесов Анатолий Михайлович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей и клинической стоматологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Минобрнауки России, академик общественной организации «Международная академия наук высшей школы»

Азизян Рубен Ильич, д.м.н., профессор, член Национальной академии наук Республики Армения, ведущий научный сотрудник онкологического отделения хирургических методов лечения № 10 (опухолей головы и шеи) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

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

Ахундов Азер Альрамиз оглы, д.м.н., старший научный сотрудник отделения опухолей верхних дыхательных и пищеварительных путей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

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

Бровкина 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)

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

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

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

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

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

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

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

Крылов Валерий Васильевич, д.м.н., заведующий отделением радиохирургического лечения открытыми радионуклидами Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, руководитель Калужского отделения МОО «Общество ядерной медицины», представитель России во Всемирной ассоциации радиофармацевтической и молекулярной терапии (WARMTH) (Обнинск, Россия)

Новожилова Елена Николаевна, д.м.н., врач высшей квалификационной категории, заведующая отделением опухолей головы и шеи ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения г. Москвы», член Российского общества специалистов по опухолям головы и шеи, член Проблемной комиссии и Экспертного совета по опухолям головы и шеи, член Европейского общества медицинской онкологии (ESMO), Международной федерации специалистов по опухолям головы и шеи (IFHNOS) и Общества онкологов-химиотерапевтов (RUSSCO), лауреат национальной премии «Призвание» 2011 г. (Москва, Россия)

Отнерубов Николай Алексеевич, д.м.н., к.ю.н., профессор, академик РАЕН, заслуженный работник высшей школы РФ, член Европейского общества медицинской онкологии (ESMO), председатель Тамбовского отделения Российского общества клинической онкологии, заведующий кафедрой онкологии, оперативной хирургии и анатомии ФГАОУ ВО «Тамбовский государственный университет им. Г.Р. Державина» Минобрнауки России (Тамбов, Россия)

Поляков Андрей Павлович, д.м.н., руководитель отделения микрохирургии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, профессор кафедры пластической хирургии с курсом офтальмологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», доцент кафедры онкологии, радиотерапии и пластической хирургии ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)

Раджабова Замира Ахмед-Гаджиевна, к.м.н., доцент, заведующая отделением опухолей головы и шеи ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Решетов Игорь Владимирович, д.м.н., профессор, академик РАН, директор научно-клинического и образовательного центра пластической хирургии ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России, научный консультант МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, заведующий кафедрой онкологии и реконструктивной пластической хирургии ФГБОУ ДПО ИПК ФМБА России (Москва, Россия)

Романчишен Анатолий Филиппович, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заведующий кафедрой госпитальной хирургии с курсами травматологии и военно-полевой хирургии, профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, заслуженный врач России, член Европейской, Азиатской, Американской и Итальянской ассоциаций эндокринных хирургов (Санкт-Петербург, Россия)

Светицкий Павел Викторович, д.м.н., профессор, руководитель отдела опухолей головы и шеи ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (Ростов-на-Дону, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Алиева Севил Багатуровна, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

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

Задеренко Игорь Александрович, д.м.н., старший научный сотрудник отделения опухолей верхних дыхательных и пищеварительных путей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Кропотов Михаил Алексеевич, д.м.н., профессор, заведующий онкологическим отделением хирургических методов лечения № 10 (опухолей головы и шеи) ФГБУ «НМИЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Поляков Владимир Георгиевич, д.м.н., профессор, академик РАН, главный детский онколог, заведующий кафедрой детской онкологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России на базе НИИ детской онкологии и гематологии, заместитель директора НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Румянцев Павел Олегович, д.м.н., профессор ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет им. И. Канта» (Калининград, Россия)

ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

Бенекли Мустафа, д.м.н., член Американского совета по внутренним болезням, профессор кафедры онкологии медицинского факультета Университета Гази (Анкара, Турция)

Брос Марсия, профессор, отделение оториноларингологии, хирургии головы и шеи и Онкологический центр Абрамсона Медицинской школы Перельмана Пенсильванского университета (Филадельфия, США)

Ирадж Харирчи, д.м.н., профессор кафедры хирургии Тегеранского университета медицинских наук, руководитель отделения опухолей головы и шеи научно-исследовательского центра, член правления Ассоциации хирургов Ирана (Тегеран, Иран)

Марголин Грегори, профессор, хирург отделения опухолей головы и шеи клиники Каролинского института (Стокгольм, Швеция)

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

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

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

РЕДАКТОР-КООРДИНАТОР

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

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

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

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



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, 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

2

VOL. 13
'23

Founder: PH "ABV-Press"

Editorial Office:

Research Institute of Carcinogenesis,
Floor 3, Build. 15, 24 Kashirskoye

Shosse, Moscow, 115478.

Tel/Fax: +7 (499) 929-96-19

e-mail: abv@abvpress.ru

www.abvpress.ru

The articles shall be sent

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

Editor I.V. Puchkova

Proofreader R.V. Zhuravleva

Designer E.V. Stepanova

Maker-up O.V. Goncharuk

Subscription & Distribution Service

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

base@abvpress.ru

Project Manager A.I. Belikova

+7 (499) 929-96-19,

belikova@abvpress.ru

The journal was registered

at the Federal Service for Surveillance

of Communications, Information

Technologies, and Mass Media

(ИИ No. ФС 77-36990 dated

21 July 2009).

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

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

ISSN 2411-4634 (Online)

Opukholi Golovy i Shei.

2023. Vol. 13. No. 2. 1–84.

© PH "ABV-Press", 2023

Pressa Rossii catalogue index: 82408.

Printed at the Mail Technology Ltd
105082, Moscow, Perevedenovsky
lane, 13 building 16.

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 of the Ministry of Education and Science of Russia, member of the non-governmental organization "International Higher Education Academy of Sciences" (Moscow, Russia)
Azizyan, Ruben I., MD, PhD, Professor, member of the National Academy of Sciences of the Republic of Armenia, Leading Researcher at the Department of Surgical Treatment No. 10 (Head and Neck Tumors) of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)
Aleshin, Vladimir A., MD, PhD, Senior Research Fellow at the Neurosurgical Department of the N.N. Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)
Akhundov, Azer A., MD, PhD, Senior Leading Research Fellow at the Department of Tumors of the Upper Respiratory and Digestive Tracts of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)
Bolotin, Mikhail Viktorovich, MD, Senior Researcher at the Department of Surgical Treatment No. 10 (Head and Neck Tumors) of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)
Brovkina, Alevtina F., MD, PhD, Member of the Russian Academy of Sciences, Professor of Ophthalmology Department with a Course of Pediatric Ophthalmology and Ophthalmooncology and Orbital Pathology of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Honored Scientist of the Russian Federation, Laureate of the State Prize of the USSR and Award of the Government of Russia (Moscow, Russia)
Vazhenin, Andrey V., MD, PhD, Member of the Russian Academy of Sciences, Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Head of the Oncology, Radiation Diagnosis and Radiotherapy Department of South Ural State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Head of Oncology and Radiology Department of the Ural State Academy of Advanced Medical Education (Chelyabinsk, Russia)
Vikhlyanov, Igor V., MD, PhD, Chief Physician of Altai Regional Oncology Center (Barnaul, Russia)
Dayhes, Nikolay A., MD, PhD, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor, Director of the National Medical Research Center of Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency of Russia, Chief Freelance Otolaryngologist of the Ministry of Health of Russia, Honored Worker of Health of the Russian Federation, Member of the Russian Public Organization "League of Nation's Health", Member of the Presidium of the Board of the Russian Scientific Community of Otolaryngologists, Corresponding Member of the International Academy of Otolaryngology, Head and Neck Surgery, Member of the Expert Committee of the "Best Doctor of the Year" Award, Chairman of the Board of Trustees of the Medical Association of the Southern Federal District (Moscow, Russia)
Dvornichenko, Viktoria V., MD, PhD, Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Best Oncologist of Russia (2004), President of Irkutsk Regional Oncology Center, Head of the Oncology Department of Irkutsk State Medical Academy of Post-graduate Education – branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Chief Oncologist of Siberian Federal District (Irkutsk, Russia)
Zaitsev, Anton M., PhD, Head of Neurooncology Department of P.A. Herten Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiology Center of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)
Ivanov, Sergei Yu., MD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Oral and Maxillofacial Surgery of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia, President of the Russian Stomatological Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (Moscow, Russia)
Katukova, Svetlana Igorevna, MD, Professor of the Department of Dentistry of Surgical and Maxillofacial Surgery, Associate Professor of the Department of Oncology of the Pavlov University of the Ministry of Health of Russia, Oncologist of the Department No. 10 (Antineoplastic Drug Therapy) of the Petersburg City Clinical Oncological Dispensary (St. Petersburg, Russia)
Kozhanov, Leonid G., MD, PhD, Professor, Member of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery, member of the Problem Committee for Head and Neck Tumors Study of the Scientific Council on the Malignancy of Medical Sciences and the Ministry of Health of Russia, Oncologist of the Highest Qualification Category, Deputy Chief Physician at the Medical Unit of Moscow City Clinical Oncology Dispensary No. 1 (Moscow, Russia)
Krylov, Valeriy V., MD, Head of the Department of Radiosurgical Treatment with Open Radionuclides of A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiology Center of the Ministry of Health of Russia, Head of the Kaluga Nuclear Medicine Society, Representative of Russia in the World Association of Radiopharmaceutical and Molecular Therapy (WARMTH) (Obninsk, Russia)
Novozhilova, Elena N., MD, PhD, Doctor of Highest Qualification Category, Head of Head and Neck Tumors Department of the No. 62 Moscow Cancer Hospital, member of the Russian Society of Head and Neck Tumors Specialists, member

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

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

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

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

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

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

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

EDITORIAL COUNCIL

Alieva, Sevil B., MD, PhD, Leading Research Fellow at the Department of Radiology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Brzhezovsky, Vitaly Zh., MD, PhD, Senior Research Fellow at the Department of Head and Neck Tumors of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Zadarenko, Igor A., MD, Senior Research Associate at the Department of Upper Respiratory and Digestive Tract Tumors of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Kropotov, Mikhail A., MD, PhD, Professor, Head of the Department of Surgical Treatment No. 10 (Head and Neck Tumors) of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Polyakov, Vladimir G., MD, PhD, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences, Chief Pediatric Oncologist, Head of the Pediatric Oncology Department of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of Russia at the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, Deputy Director of Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Rumyantsev, Pavel O., MD, PhD, Professor of the Immanuel Kant Baltic Federal University (Kaliningrad, Russia)

FOREIGN EDITORS

Benekli, Mustafa M., MD, Professor, ABIM Diplomate, Gazi University Medical School, Department of Medical Oncology (Ankara, Turkey)

Brose, Marcia, MD, PhD, Professor, Department of Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery, and the Abramson Cancer Center of University of Pennsylvania Perelman School of Medicine (Philadelphia, USA)

Iraj, Harirchi, MD, Professor of the Surgery Department of the Tehran Medical University, Head of the Head and Neck Tumors Division of the National Research Center, board member of the Iranian Association of Surgeons (Tehran, Iran)

Margolin, Gregory, Professor, Surgery Department of Head and Neck Tumors of Karolinska Institute Hospital (Stockholm, Sweden)

Puxeddu, Roberto, MD, PhD, Professor, Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery of the University of Cagliari (Cagliari, Italy)

Ragimov, Chingiz R., MD, PhD, Professor, Head of the Department of Oral and Maxillofacial Surgery of Azerbaijan Clinical University (Baku, Republic of Azerbaijan)

Ungiadze, Guram V., MD, PhD, Professor (Tbilisi, Georgia)

Hanna, Ehab Y., Professor, Department of Head and Neck Surgery, Division of Surgery, University of Texas MD Anderson Cancer Center (Houston, Texas), President of American Head and Neck Society

EDITORIAL COORDINATOR

Alymov, Yuriy V., PhD, Oncologist of the Oncological Department of Surgical Methods of Treatment No. 5 (Oncoendocrinology) of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia, Chief Operating Officer of the all-Russian non-governmental organization "Russian Society of Specialists in Head and Neck Tumors" (Moscow, Russia)

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВЫ И ШЕИ

Э.Х. Гогиева, И.С. Романов, В.Ю. Бохян, А.В. Игнатова, М.М. Габрава, А.К. Заренкова, А.Б. Сафонова, К.А. Батыров

Особенности регионарных рецидивов в центральной зоне после хирургического лечения высокодифференцированного рака щитовидной железы 10

А.В. Карпенко, Р.Р. Сибгатуллин, А.А. Бойко, О.М. Николаева

Онкологические результаты открытых вертикальных резекций при раннем раке среднего отдела гортани 18

Р.Н. Мустафин

Перспективы эпигенетической терапии плоскоклеточного рака головы и шеи 26

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

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

Пембролизумаб в лечении плоскоклеточного рака головы и шеи: клинические исследования и реальная практика 35

Д.Ш. Полатова, А.Ю. Мадаминов, А.В. Савкин, А.И. Нуржабов, Н.К. Асамединов, Д.А. Ибрагимова, Р.Р. Даветов, С.К. Насиров

Экспрессия PD-L1 и p53 при плоскоклеточной карциноме ротоглотки в зависимости от статуса вируса папилломы человека 44

ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

Е.Е. Тягунова, В.З. Доброхотова, А.О. Душина

Реактивные астроциты и глиобластома: есть ли новые мишени для более эффективной противоопухолевой терапии? 57

Д.М. Фаткуллин, А.О. Гузь, А.С. Захаров, А.В. Гарев, М.И. Соколова

Оценка качества шейной лимфодиссекции у пациентов с плоскоклеточным раком полости рта 65

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

А.А. Ильин, В.В. Польшкин, П.А. Исаев, Н.В. Северская, Н.В. Желонкина, А.К. Плугарь, С.А. Иванов, А.Д. Каприн

Спонтанный некроз аденомы паращитовидной железы: клиническое наблюдение 70

К.А. Кретова, О.С. Назарко, Е.В. Копейкина, О.Г. Гончарова, Д.А. Обухова, Д.В. Морозов, И.Г. Сергеева, С.В. Сидоров, С.П. Шевченко

Обзор клинических случаев метастазов опухолей внутренних органов в кожу области головы и шеи. 75

А.О. Гузь, А.В. Гарев, А.С. Захаров, Д.М. Фаткуллин, М.И. Соколова

Возможности отсроченной микрохирургической реконструкции у пациентов с плоскоклеточным раком слизистой оболочки щеки: клинический случай 79

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF HEAD AND NECK TUMORS

E. Kh. Gogieva, I.S. Romanov, V. Yu. Bokhyan, A.V. Ignatova, M.M. Gabrava, A.K. Zarenkova, A.B. Safonova, K.A. Batyrov

Features of regional relapses in the central zone after surgical treatment of highly differentiated thyroid cancer 10

A.V. Karpenko, R.R. Sibgatullin, A.A. Boyko, O.M. Nikolayeva

Oncologic effectiveness of open partial vertical laryngectomy in the treatment of early glottic cancer 18

R.N. Mustafin

Prospects of epigenetic therapy of head and neck squamous cell carcinoma 26

ORIGINAL REPORT

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

Pembrolizumab in treatment of head and neck squamous cell carcinoma: clinical cases and real-world practice 35

D.Sh. Polatova, A.Yu. Madaminov, A.V. Savkin, A.I. Nurzhabov, N.K. Asamedinov, D.A. Ibragimova, R.R. Davletov, S.K. Nasirov

PD-L1 and p53 expression in squamous cell carcinoma of the oropharynx depending on human papilloma virus status 44

REVIEW REPORT

E.E. Tyagunova, V.Z. Dobrokhotova, A.O. Dushina

Reactive astrocytes and glioblastoma: are there new targets for more effective antitumor therapy? 57

D.M. Fatkullin, A.O. Guz, A.S. Zaharov, A.V. Garev, M.I. Sokolova

Evaluation of the quality of neck dissection in patients with oral cavity squamous cell carcinoma 65

CLINICAL CASE

A.A. Ilyin, V.V. Polkin, P.A. Isaev, N.V. Severskaya, N.V. Zhelonkina, A.K. Plugar, S.A. Ivanov, A.D. Kaprin

Spontaneous necrosis of parathyroid adenoma: clinical observation 70

K.A. Kretova, O.S. Nazarko, E.V. Kopeikina, O.G. Goncharova, D.A. Obukhova, D.V. Morozov, Sergeeva, S.V. Sidorov, S.P. Shevchenko

Review of clinical cases of internal organ metastases into the skin of the head and neck 75

A.O. Guz, A.V. Garev, D.M. Fatkullin, A.S. Zaharov, M.I. Sokolova

Capabilities of delayed microsurgical reconstruction in patients with squamous cell carcinoma of the buccal mucosa: clinical case 79

DOI: 10.17650/2222-1468-2023-13-2-10-17



Особенности регионарных рецидивов в центральной зоне после хирургического лечения высокодифференцированного рака щитовидной железы

Э.Х. Гогиева¹, И.С. Романов¹, В.Ю. Бохян¹, А.В. Игнатова^{1,2}, М.М. Габрава¹, А.К. Заренкова³, А.Б. Сафонова¹, К.А. Батыров¹

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

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

³ГБУЗ МО «Подольская областная клиническая больница», Центр амбулаторной онкологической помощи; Россия, 142110 Подольск, пос. Кузнечики, Парковый проезд, 9, корп. 1

Контакты: Элиза Хампашевна Гогиева elizagogieva535@gmail.com

Введение. Рак щитовидной железы является наиболее распространенной злокачественной опухолью эндокринной системы и составляет 33 % злокачественных новообразований головы и шеи. Лимфатические узлы первого порядка, поражаемые при данной патологии, расположены в центральной зоне шеи. В дальнейшем метастатический процесс распространяется на лимфатические узлы боковой клетчатки шеи. На сегодняшний день отсутствует консенсус по вопросу эффективности профилактической центральной лимфодиссекции и не определены убедительные критерии, влияющие на риск развития рецидива в центральной зоне.

Цель исследования – оценка факторов, влияющих на риск развития регионарного рецидива в центральной зоне после хирургического лечения высокодифференцированного рака щитовидной железы.

Материалы и методы. В группу исследования включены 30 пациентов с высокодифференцированным раком щитовидной железы, у которых при первичном лечении были выявлены и верифицированы метастатические узлы в центральной зоне. Всем больным ранее выполнена односторонняя или двусторонняя центральная лимфодиссекция в различных учреждениях. В период динамического наблюдения у этих пациентов выявлен регионарный рецидив в центральной зоне. Больные наблюдались и получали лечение в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России.

Результаты. Первичное хирургическое лечение в специализированном онкологическом учреждении выполнено 21 (70 %) пациенту, в общехирургическом лечебном учреждении – 7 (23,3 %), в лечебном учреждении эндокринологического профиля – 2 (6,7 %). При оценке влияния морфологического типа и варианта рака щитовидной железы на риск развития регионарного рецидива статистической значимости не выявлено. В ходе анализа влияния на риск возникновения регионарного рецидива характеристик первичной опухоли, таких как размер опухоли, мультифокальное поражение, сосудистая инвазия, экстрагиреоидное распространение, статистически значимых факторов не обнаружено. У 16 (53,3 %) пациентов рецидив возник в паратрахеальной зоне ипсилатеральной стороны, у 7 (23,3 %) – в паратрахеальной зоне контралатеральной стороны, двустороннее поражение отмечено в 2 (6,67 %) случаях. После выполнения повторной операции у 3 (10 %) больных выявлена переходящая паратиреоидная недостаточность, у 1 (3,3 %) – постоянная паратиреоидная недостаточность, у 1 (3,3 %) – гематома в области послеоперационной раны, у 2 (6,6 %) – травматизация возвратного гортанного нерва.

Заключение. Остаточные метастатические лимфатические узлы после проведенного ранее хирургического лечения являются причиной выполнения повторной операции, которая несет в себе как риск развития послеоперационных осложнений, так и психологическую нагрузку на пациента. Таким образом, адекватное и радикально выполненное первичное хирургическое вмешательство является ключом к снижению частоты регионарных рецидивов.

Ключевые слова: высокодифференцированный рак щитовидной железы, регионарный рецидив, центральная лимфодиссекция

Для цитирования: Гогиева Э.Х., Романов И.С., Бохян В.Ю. и др. Особенности регионарных рецидивов в центральной зоне после хирургического лечения высокодифференцированного рака щитовидной железы. Опухоли головы и шеи 2023;13(2):10–7. DOI: 10.17650/2222-1468-2023-13-2-10-17

Features of regional relapses in the central zone after surgical treatment of highly differentiated thyroid cancer

E. Kh. Gogieva¹, I. S. Romanov¹, V. Yu. Bokhyan¹, A. V. Ignatova^{1,2}, M. M. Gabrava¹, A. K. Zarenkova³, A. B. Safonova¹, K. A. Batyrov¹

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

³*Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia;*

²*Podolsk Regional Clinical Hospital Center for Outpatient Cancer Care; Bld. 1, 9 Parkovy proezd, Kuznechiki village, Podolsk 142110, Russia*

Contacts: Eliza Hampasheva Gogieva elizagogieva535@gmail.com

Introduction. Thyroid cancer is the most common malignant tumor of the endocrine system and comprises 33 % of malignant neoplasms of the head and neck. First echelon lymph nodes affected by this pathology are located in the central area of the neck. The metastatic process further advances into the lymph nodes in the lateral tissues of the neck. Currently, there is no consensus on the effectiveness of prophylactic central lymph node dissection and no conclusive criteria determining the risk of recurrence in the central zone.

Aim. The assessment of factors influencing the risk of regional recurrence in the central zone.

Materials and methods. The study included 30 patients with highly differentiated thyroid cancer, in whom metastatic nodes in the central zone were identified and verified during primary treatment. All patients previously underwent unilateral or 2-sided central lymph node dissection in various institutions. During the period of dynamic observation, these patients revealed regional recurrence in the central zone. Patients were observed and treated for recurrence at the National Medical Research Center of Oncology named after N. N. Blokhin of the Ministry of Health of Russia.

Results. Primary surgical treatment in a specialized oncological institution was performed in 21 (70 %) patients, in a general surgical medical institution – in 7 (23.3 %), in an endocrinological institution – in 2 (6.7 %) patients. When assessing the influence of the morphological type and variant of thyroid cancer on the risk of developing regional recurrence, no statistical significance was found. No statistically significant factors were found in the analysis of the influence of characteristics of the primary tumor, such as tumor size, multifocal lesion, vascular invasion, extrathyroidal spread, on the risk of regional recurrence. In 16 (53.3 %) patients, recurrence occurred in the paratracheal zone of the ipsilateral side, in 7 (23.3 %) patients in the paratracheal zone of the contralateral side, bilateral lesions were observed in 2 (6.67 %) cases. 3 (10 %) patients were diagnosed with transient parathyroid insufficiency, 1 (3.3 %) – permanent parathyroid insufficiency, 1 (3.3 %) – hematoma in the area of the postoperative wound, patient, 2 (6.6 %) – injury to the recurrent laryngeal nerve.

Conclusion. Residual metastatic lymph nodes after previous surgical treatment are the reason for performing a second operation, which carries both the risks of postoperative complications and the psychological burden on the patient. Thus, an adequate and radically performed primary surgical intervention is the key to reducing regional recurrences.

Keywords: highly differentiated thyroid cancer, regional relapse, central lymph node dissection

For citation: Gogieva E.H., Romanov I.S., Bokhyan V.Yu. et al. Features of regional relapses in the central zone after surgical treatment of highly differentiated thyroid cancer. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2023;13(2): 10–7. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2023-13-2-10-17

Введение

Рак щитовидной железы (РЩЖ) является наиболее распространенной злокачественной опухолью эндокринной системы и составляет 33 % злокачественных новообразований головы и шеи [1]. В большинстве случаев встречается высококодифференцированный РЩЖ (ВДРЩЖ). Он составляет более 90 % всех злокачественных новообразований щитовидной железы [2]. Частота метастазирования в лимфатические узлы (ЛУ) шеи при РЩЖ может достигать 40–90 % [1].

Лимфатические узлы первого порядка, поражаемые при РЩЖ, расположены в центральном отделе шеи. В дальнейшем метастатический процесс распространяется на ЛУ боковой клетчатки шеи [3, 4]. По данным

литературы, частота метастазирования в ЛУ центральной зоны высока и может достигать 80 % [5, 6]. Частота скрытого метастазирования в ЛУ центральной зоны варьирует от 30 до 80 % [7]. Наличие метастатических ЛУ при ВДРЩЖ незначительно влияет на показатели выживаемости и увеличивает риск развития локорегионарного рецидива до 27 % [8–11].

В 8-й версии классификации Tumors, Nodus and Metastasis (TNM) 8-го пересмотра, разработанной AJCC Объединенного американского комитета по раку (American Joint Committee on Cancer, AJCC), определение центральной зоны (N1a) было расширено включением VII уровня ЛУ, ранее классифицированного как N1b [12]. Таким образом, в центральную зону шеи входят VI и VII уровни ЛУ.

Лимфатические узлы VI уровня включают предгортанные, претрахеальные, левые и правые паратрахеальные ЛУ. К VII уровню относятся ЛУ передневерхнего средостения. При центральной лимфодиссекции шеи (ЦЛД) всегда удаляют преларингеальные, претрахеальные ЛУ и ЛУ хотя бы одной паратрахеальной области (левой или правой). Границами ЦЛД шеи являются: сверху – подъязычная кость, латерально-медиальный край общей сонной артерии, снизу – безымянная артерия, включая ЛУ VI и VII уровней [13]. Центральная лимфодиссекция шеи может быть односторонней и двусторонней, а также профилактической и терапевтической [14]. При рассмотрении особенностей метастазирования РЩЖ невозможно не затронуть вопрос о профилактической ЦЛД (пЦЛД). Улучшается ли прогноз у больных РЩЖ при выполнении пЦЛД? Этот вопрос остается предметом дискуссий.

Согласно клиническим рекомендациям, опубликованным в 2015 г. Американской тиреоидологической ассоциацией (American Thyroid Association, АТА), пЦЛД может применяться у пациентов с опухолью Т3 или Т4 при наличии метастатического поражения боковых ЛУ (сN1b) или подозрении на возможное поражение ЛУ центральной группы. Терапевтическая центральная лимфодиссекция (тЦЛД) выполняется больным с клинически выявленными метастазами в ЛУ центральной зоны [15]. Данные рекомендации основываются на том, что клинически не выявляемые микроскопические метастатические ЛУ не влияют на риск развития рецидива и показатели выживаемости. Японская ассоциация эндокринных хирургов и Японское общество тиреоидных хирургов рекомендуют выполнение пЦЛД с целью снижения риска возникновения рецидива [16], а British Thyroid Association – при наличии хотя бы одного из факторов высокого риска: мужской пол, возраст старше 45 лет, опухоль >4 см в диаметре или экстра-тиреоидная инвазия [17]. Согласно результатам многих исследований пЦЛД достоверно снижает риск локо-регионарного рецидива, но не оказывает влияния на долгосрочную выживаемость [18, 19], а также ассоциирована с высокой частотой развития послеоперационного гипопаратиреоза и повреждения возвратного гортанного нерва [20–22]. Так, по данным Н. Су и соавт. [23], частота возникновения рецидивов в группе пЦЛД составила приблизительно 1,91 % и была значительно ниже, чем в группе без пЦЛД (отношение рисков (ОР) 0,24; 95 % доверительный интервал 0,10–0,56; $p = 0,0009$). По данным других авторов, пЦЛД не уменьшает риск развития рецидива, но увеличивает риск возникновения послеоперационных осложнений [24–26]. D. Viola и соавт. [27] провели анализ данных 181 больного папиллярным РЩЖ со статусом ЛУ сN0, которые были распределены в 2 группы: А (тиреоидэктомия; $n = 88$) и В (тиреоидэктомия + пЦЛД; $n = 93$). После медианы наблюдения 60 мес не было выявлено

различий в частоте развития рецидива в 2 группах: 8,0 % против 7,5 % ($p = 0,9$). Частота травматизации возвратного гортанного нерва достоверно не различалась ($p = 0,3$). Постоянный гипопаратиреоз встречался значительно чаще в группе В: 19,4 % против 8,0 % соответственно ($p = 0,02$). Выполнение неадекватной тЦЛД также приводит к развитию регионарного рецидива и необходимости проведения повторной операции [10]. Таким образом, на сегодняшний день отсутствует консенсус по вопросу эффективности пЦЛД и не определены убедительные критерии, влияющие на риск развития рецидива в центральной зоне.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное нерандомизированное исследование, в ходе которого оценивались особенности регионарных рецидивов в центральной зоне. В него включены 30 пациентов с ВДРЩЖ, у которых при первичном лечении обнаружены и верифицированы метастатические ЛУ в центральной зоне. Всем больным ранее выполнена односторонняя или двусторонняя ЦЛД, и у всех в период динамического наблюдения выявлен регионарный рецидив в центральной зоне, что потребовало повторного хирургического вмешательства. Проведено рестадирование согласно классификации TNM 8-го пересмотра, разработанной AJCC (табл. 1). Пациенты наблюдались и получали лечение по поводу рецидива в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Блохина. У всех больных по данным ультразвукового исследования (УЗИ) выявлена лимфаденопатия. При верификации метастатического поражения проводилось повторное хирургическое вмешательство. Накануне, перед операцией, выполнялась разметка рецидивных ЛУ под контролем УЗИ для более прецизионного их удаления.

У всех пациентов с регионарным рецидивом проводилось определение концентрации кальция в сыворотке крови до и после повторной операции. Больных, у которых развилась гипокальциемия, лечили пероральными добавками кальция и витамина D, а тем, у кого возникли симптомы острой паратиреоидной недостаточности, вводили внутривенно кальция глюконат. Ларингоскопия проводилась пациентам, у которых после повторной операции были отмечены осиплость, затруднение дыхания и поперхивание при глотании.

Статистическая обработка материала и расчеты показателей проведены с использованием программ Microsoft Excel, Statistica for Windows v. 10 Ru и SPSS 21.0 for Windows. Достоверность различий количественных показателей оценивали с помощью *t*-критерия Стьюдента для нормально распределенных величин или непараметрического критерия Манна–Уитни. Для параметров качественной оценки применялся точный

критерий Фишера. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Таблица 1. Характеристики пациентов, включенных в исследование

Table 1. Characteristics of patients included in the study

Показатель Parameter	Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)
Пол: Sex:	
мужской male	11 (36,7)
женский female	19 (63,3)
Возраст, лет: Age, years:	
<55	23 (76,7)
>55	7 (23,3)
Распространенность первичного опухолевого узла (T): Prevalence of primary tumor node (T):	
T1a	10 (33,3)
T1b	8 (26,7)
T2	7 (23,4)
T3a	—
T3b	1 (3,3)
T4a	4 (13,3)
Статус N при первичном хирургическом лечении: Status N in primary surgical treatment:	
N0	7 (23,3)
N1a	12 (40)
N1b	11 (36,7)
Стадия: Stage:	
I	26 (86,6)
II	2 (6,7)
III	2 (6,7)

Результаты

Младше 55 лет были 23 (76,7 %) пациента, старше 55 лет – 7 (23,3 %). Средний размер первичной опухоли составил $2,00 \pm 1,42$ см (диапазон – от 0,3 до 6,0 см). Из 30 пациентов с регионарным рецидивом ВДРЩЖ в центральной зоне в 21 (70 %) случае первичное хирургическое лечение выполнено в специализированном онкологическом учреждении, в 7 (23,3 %) – в обще-хирургическом лечебном учреждении, в 2 (6,7 %) – в лечебном учреждении эндокринологического профиля. У 11 (36,7 %) больных при первичном лечении было поражение центральной и боковой клетчаток, при этом у 6 из них регионарный рецидив развился в обеих зонах. У 7 (23,3 %) пациентов при первичном хирургическом лечении не выявлено метастатического поражения по данным предоперационного обследования, а в ходе динамического наблюдения отмечено поражение клетчатки центральной зоны, что потребовало выполнения повторной операции в объеме ЦЛД.

В большинстве случаев наблюдался папиллярный РЩЖ; в 3 случаях – фолликулярный РЩЖ; в 2 – минимально инвазивный вариант (диффузно-склерозирующий) и в 1 – инкапсулированный ангиоинвазивный (папиллярная микрокарцинома) (рис. 1).

При оценке влияния морфологического типа и варианта РЩЖ на риск развития регионарного рецидива статистической значимости не выявлено. При анализе влияния на риск развития регионарного рецидива характеристик первичной опухоли, таких как мультифокальное поражение, сосудистая инвазия, экстра-тиреоидное распространение, статистически значимых факторов не обнаружено (табл. 2). У 4 (13,3 %) пациентов из 30 отмечена экстра-нодальная инвазия.

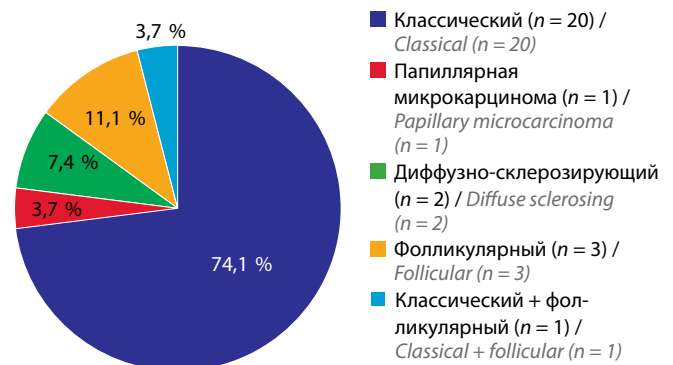


Рис. 1. Морфологические варианты папиллярного рака щитовидной железы

Fig. 1. Morphological variants of papillary thyroid cancer

Таблица 2. Морфологические показатели первичной опухоли, влияющие на риск развития регионарного рецидива

Table 2. Morphological characteristics of the primary tumor affecting the risk of regional recurrence

Показатель Parameter	Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)
Мультифокальное поражение Multifocal lesion	12 (40)
Раковые эмболы в сосудах Cancer emboli in the vessels	7 (23,3)
Инвазия в ткань щитовидной железы Invasion of thyroid tissue	5 (16,7)
Инвазия капсулы железы Invasion of the gland capsule	11 (36,7)
Микроскопическое экстра-тиреоидное распространение Microscopic extrathyroid spread	6 (20)
Макроскопическое экстра-тиреоидное распространение Macroscopic extrathyroid spread	4 (13,3)
Сосудистая инвазия Vascular invasion	9 (30)

В соответствии с системой стратификации риска (АТА, 2015) все пациенты распределены на группы низкого (11 (36,7 %) случаев), умеренного (10 (33,3 %) случаев) и высокого (9 (30 %) случаев) риска. Распределение было одинаковым, статистически значимых различий не выявлено.

Двусторонняя ЦЛД выполнена 14 (46,7 %) пациентам, односторонняя — 16 (53,3 %). После первичного лечения в 20 (66,6 %) случаях проведена послеоперационная радиоiodтерапия. При оценке локализации рецидивных метастатических ЛУ выявлено, что у 16 (53,3 %) пациентов рецидив возник в паратрахеальной зоне ипсилатеральной стороны, у 7 (23,3 %) — в паратрахеальной зоне контралатеральной стороны, у 2 (6,67 %) — в претрахеальной зоне и у 1 (3,3 %) — в области верхнего средостения и претрахеальных ЛУ. При этом в 2 (6,67 %) случаях отмечено двустороннее поражение, в 2 (6,67 %) — поражение предгортанных ЛУ (рис. 2, 3).

После выполнения повторной операции у 7 пациентов отмечены послеоперационные осложнения: у 3 (10 %) — переходящая паратиреоидная недостаточность; у 1 (3,3 %) — постоянная паратиреоидная недостаточность, у 1 (3,3 %) — гематома в области послеоперационной раны. У 2 больных после первичной операции возник односторонний паралич голосовых складок, после повторной операции по поводу регионарного рецидива в центральной зоне наблюдалось стридорозное дыхание с нарастанием дыхательной недостаточности, что потребовало выполнения экстренной трахеостомии. На 3–4-е сутки у пациентов отмечено восстановление подвижности голосовой складки, выполнена деканюляция.



Рис. 2. Компьютерная томография с внутривенным контрастированием. Рецидивный метастатический паратрахеальный лимфатический узел на уровне I–III кольца трахеи размерами до 1,1 × 0,7 см (отмечен стрелкой)

Fig. 2. Computed tomography with intravenous contrast. Relapsed metastatic paratracheal lymph node at the level of tracheal rings I–III, size up to 1.1 × 0.7 cm (arrow)

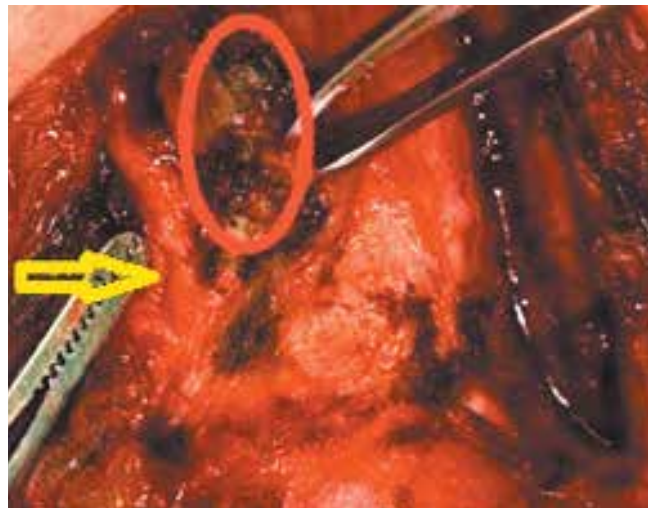


Рис. 3. Интраоперационный вид раны. Рецидивный метастатический паратрахеальный лимфатический узел, расположенный по ходу возвратного гортанного нерва и в зоне входа нерва в гортань (возвратный гортанный нерв отмечен желтой стрелкой, рецидивный лимфатический узел — красным овалом)

Fig. 3. Intraoperative wound. Relapsed metastatic paratracheal lymph node located along the recurrent laryngeal nerve and in the area of nerve entrance into the larynx (yellow arrow shows the recurrent laryngeal nerve, red oval shows the relapsed lymph node)

Обсуждение

Выполнение ЦЛД при ВДРЩЖ способствует снижению риска развития регионарного рецидива, но не оказывает влияния на показатели выживаемости. Наиболее частой областью метастазирования является ипсилатеральная центральная зона: по результатам нашего исследования, в 53,3 % случаев регионарный рецидив развился в ипсилатеральной паратрахеальной зоне, в 23,3 % — в контралатеральной зоне, что согласуется с данными литературы.

В отношении тЦЛД актуален вопрос: выполнять ли контралатеральную ЦЛД при одностороннем поражении? Двусторонняя ЦЛД рекомендована некоторыми авторами для обеспечения полноценной лимфодиссекции, биохимической ремиссии, снижения риска развития локорегионарного рецидива и отдаленного метастазирования [28–30]. Однако в большинстве случаев отмечено поражение ипсилатеральных ЛУ без поражения контралатеральной стороны. По данным авторов, частота встречаемости метастазов в контралатеральной паратрахеальной области варьирует от 9,8 до 30,6 % [31–33]. Исследование Q. Chen и соавт. [34] продемонстрировало, что претрахеальная зона была поражена в 73,4 % случаев, ипсилатеральная паратрахеальная область — в 63,3 %, контралатеральная — в 26,6 %.

T. Wei и соавт. [35] провели многофакторный анализ и выявили, что размер опухоли (>1 см; $p = 0,013$), экстракапсулярная инвазия ($p = 0,009$), наличие претрахеальных, преларингеальных метастатических ЛУ ($p = 0,021$)

и метастатических ЛУ в боковой клетчатке шеи ($p = 0,002$) были независимыми факторами риска поражения контралатеральной центральной зоны. Хотя двусторонняя ЦЛД связана с более высокой частотой развития послеоперационных осложнений, стоит учитывать, что при выполнении ЦЛД существует потенциальный риск возникновения локорегионарного рецидива в контралатеральной паратрахеальной области [24, 36]. Согласно данным Т. Wei и соавт. [35], риск развития контралатерального метастазирования увеличивается при наличии поражения претрахеальных ЛУ, однако в нашем исследовании не прослежена связь между этими событиями. С учетом повышения риска развития осложнений после повторной операции и довольно высокой частоты поражения контралатеральных ЛУ, по нашему мнению, целесообразно применять одномоментную двустороннюю ЦЛД. Объем хирургического вмешательства и опыт хирурга оказывают значительное влияние на риск развития послеоперационных осложнений [37, 38]. В ходе анализа данных отмечены более низкая частота возникновения осложнений и меньшее количество рецидивов после хирургического лечения, выполненного опытными хирургами (более 20 операций в год) [39]. В Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Блохина повторные хирургические вмешательства проводились опытными хирургами в большом объеме (более 50 операций в год), частота послеоперационных преходящих осложнений при этом достигала 16,7 %, постоянных — 3,3 %. Преходящая паратиреоидная недостаточность отмечена в 10 % случаев, постоянная — в 3,3 %, парез гортани — в 6,6 %, что демонстрирует высокие показатели развития осложнений после повторной операции.

В литературе приводятся данные о снижении риска необходимости выполнения повторной операции в случае применения при первичном хирургическом лечении пЦЛД. А. Popadich и соавт. [40] провели многоцентровое когортное исследование с включением 2 групп (А и Б) больных со статусом ЛУ сN0. В группе А выполнена только тиреоидэктомия, в группе Б — тиреоидэктомия и пЦЛД. Повторные операции по поводу

регионарного рецидива в центральной зоне реже выполнялись в группе Б (1,5 % против 6,1 %, $p = 0,004$).

S. Leboulleux с соавт. [41] выделили 4 уровня риска развития рецидива: 1) низкий (0–7 %) — отсутствие метастатического поражения или наличие ≤ 5 метастатических ЛУ без признаков экстранодальной инвазии; 2) средний (5–21 %) — наличие ≤ 10 метастатических ЛУ и ≤ 3 ЛУ с экстранодальной инвазией, размер первичной опухоли ≤ 4 см; 3) высокий (23–62 %) — наличие ≥ 10 метастатических ЛУ или ≥ 3 ЛУ с экстранодальной инвазией, размер первичной опухоли ≥ 4 см; 4) очень высокий (41–93 %) — наличие > 10 метастатических ЛУ или > 3 ЛУ с экстранодальной инвазией, размер опухоли > 4 см. Частота развития рецидива у пациентов с ≤ 3 метастатическими ЛУ с экстранодальной инвазией составила 2 %, у пациентов с > 3 метастатическими ЛУ с экстранодальной инвазией — 38 %. По данным нашего исследования, экстранодальная инвазия отмечена только в 13,3 % случаев. Этот фактор не имел статистически значимой достоверности.

При выполнении ЦЛД в объем удаляемых тканей должны быть включены предгортанные, околотитовидные, околопищеводные ЛУ, а также ЛУ, расположенные в трахеопищеводной борозде. При выполнении ЦЛД часто допускаются технические ошибки и вместо полноценной обработки центральной зоны удаляют ЛУ над и между возвратными гортанными нервами, в результате чего почти 40 % метастатических ЛУ остаются в необработанной области [40]. В связи с высоким риском поражения возвратного гортанного нерва ЛУ в области входа нерва в гортань довольно часто остаются необработанными.

Заключение

Остаточные метастатические ЛУ после проведенного ранее хирургического лечения являются причиной выполнения повторной операции, которая несет в себе как риски развития послеоперационных осложнений, так и психологическую нагрузку на пациента. Таким образом, адекватное и радикально выполненное первичное хирургическое вмешательство является ключом к снижению частоты регионарных рецидивов.

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

- Lundgren C.I., Hall P., Dickman P.W., Zedenius J. Clinically significant prognostic factors for differentiated thyroid carcinoma: a population-based, nested case-control study. *Cancer* 2006;106(3):524–31. DOI: 10.1002/cncr.21653
- Sherman S.I. Thyroid carcinoma. *Lancet* 2003;361(9356):501–11. DOI: 10.1016/s0140-6736(03)12488-9
- Asimakopoulos P., Nixon I.J., Shaha A.R. Differentiated and Medullary Thyroid Cancer: Surgical Management of Cervical Lymph Nodes. *Clin Oncol* 2017;29(5):283–9. DOI: 10.1016/j.clon.2017.01.001
- Tiroidin Fonksiyonel ve Cerrahi Anatomisi. Ed. by A. Işgör, M. Uludağ, A. Işgör, M. Uludağ. Tiroit. 1st edn. Istanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2013. Pp. 775–800.
- Kouvaraki M.A., Shapiro S.E., Fornage B.D. et al. Role of preoperative ultrasonography in the surgical management of patients with thyroid cancer. *Surgery* 2003;134(6):946–54. DOI: 10.1016/s0039-6060(03)00424-0
- Chow S.M., Law S.C., Chan J.K. et al. Papillary microcarcinoma of the thyroid—prognostic significance of lymph node metastasis and multifocality. *Cancer* 2003;98(1):31–40. DOI: 10.1002/cncr.11442
- Shaha A.R. Prophylactic central compartment dissection in thyroid cancer: a new avenue of debate. *Surgery* 2009;46(6):1224–7. DOI: 10.1016/j.surg.2009.10.020
- Sugitani I., Kasai N., Fujimoto Y., Yanagisawa A. A novel classification system for patients with PTC: addition of the new variables of large (3 cm or greater) nodal metastases and reclassification during the follow-up period. *Surgery* 2004;135(2):139–48. DOI: 10.1016/s0039-6060(03)00384-2
- Snow G.B., Patel P., Leemans C.R., Tiwari R. Management of cervical lymph nodes in patients with head and neck cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1992;249(4):187–94. DOI: 10.1007/BF00178467
- Moo T.A., McGill J., Allendorf J. et al. Impact of prophylactic central neck lymph node dissection on early recurrence in papillary thyroid carcinoma. *World J Surg* 2010;34(6):1187–91. DOI: 10.1007/s00268-010-0418-3
- Forest V.I., Clark J.R., Ebrahimi A. et al. Central compartment dissection in thyroid papillary carcinoma. *Ann Surg* 2011;253(1):123–30. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181fc9644
- Amin M.B., Greene F.L., Edge S.B. et al. The Eighth edition AJCC cancer staging manual: continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin* 2017;67(2):93–9. DOI: 10.3322/caac.21388
- Cooper D.S., Doherty G.M., Haugen B.R. et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19(11):1167–214.
- Carty S.E., Cooper D.S., Doherty G.M. et al. Consensus statement on the terminology and classification of central neck dissection for thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19(11):1153–8. DOI: 10.1089/thy.2009.0159
- Haugen B.R., Alexander E.K., Bible K.C. et al. American Thyroid Association Management Guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association Guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2016;26(1):1–133. DOI: 10.1089/thy.2015.0020
- Takami H., Ito Y., Okamoto T., Yoshida A. Therapeutic strategy for differentiated thyroid carcinoma in Japan based on a newly established guideline managed by Japanese Society of Thyroid Surgeons and Japanese Association of Endocrine Surgeons. *World J Surg* 2010;35(1):111–21. DOI:10.1007/s00268-010-0832-6
- British Thyroid Association. Guidelines for the management of thyroid cancer, 2nd edn. 2007. Available at: http://www.british-thyroidassociation.org/news/Docs/Thyroid_cancer_guidelines_2007.pdf
- Adam M.A., Pura J., Gu L. et al. Extent of surgery for papillary thyroid cancer is not associated with survival: an analysis of 61,775 patients. *Ann Surg* 2014;260(4):601–5. DOI: 10.1097/SLA.0000000000000925
- Nixon I.J., Wang L.Y., Ganly I. et al. Outcomes for patients with papillary thyroid cancer who do not undergo prophylactic central neck dissection. *Br J Surg* 2016;103(3):218–25. DOI: 10.1002/bjs.10036
- Zhao W., You L., Hou X. et al. The effect of prophylactic central neck dissection on locoregional recurrence in papillary thyroid cancer after total thyroidectomy: a systematic review and meta-analysis: pCND for the locoregional recurrence of papillary thyroid cancer. *Ann Surg Oncol* 2017;24(8):2189–98. DOI: 10.1245/s10434-016-5691-4
- Chen L., Wu Y.H., Lee C.H. et al. Prophylactic central neck dissection for papillary thyroid carcinoma with clinically uninvolved central neck lymph nodes: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg* 2018;42(9):2846–57. DOI: 10.1007/s00268-018-4547-4
- Zhao W.J., Luo H., Zhou Y.M. et al. Evaluating the effectiveness of prophylactic central neck dissection with total thyroidectomy for cN0 papillary thyroid carcinoma: an updated meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2017;43(11):1989–2000. DOI: 10.1016/j.ejso.2017.07.008
- Su H., Li Y. Prophylactic central neck dissection and local recurrence in papillary thyroid microcarcinoma: a meta-analysis. *Braz J Otorhinolaryngol* 2019;85(2):237–43. DOI: 10.1016/j.bjorl.2018.05.004
- Raffaelli M., Crea C.D., Sessa L. et al. Prospective evaluation of total thyroidectomy versus ipsilateral versus bilateral central neck dissection in patients with clinically node-negative papillary thyroid carcinoma. *Surgery* 2012;152(6):957–64. DOI: 10.1016/j.surg.2012.08.053
- Dobrinja C., Troian M., Cipolat M.T. et al. Rationality in prophylactic central neck dissection in clinically node-negative (Cn0) papillary thyroid carcinoma: is there anything more to say? A decade experience in a single-center. *Int J Surg* 2017;41(Suppl. 1):S40–7. DOI: 10.1016/j.ijso.2017.01.113
- Kim S.K., Woo J.W., Lee J.H. et al. Prophylactic central neck dissection might not be necessary in papillary thyroid carcinoma: analysis of 11,569 cases from a single institution. *J Am Coll Surg* 2016;222(5):853–64. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2016.02.001
- Viola D., Materazzi G., Valerio L. et al. Prophylactic central compartment lymph node dissection in papillary thyroid carcinoma: clinical implications derived from the first prospective randomized controlled single institution study. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100(4):1316–24. DOI: 10.1210/jc.2014-3825
- White M.L., Doherty G.M. Level VI lymph node dissection for papillary thyroid cancer. *Minerva Chir* 2007;62(5):383–93.
- Raffaelli M., Crea C.D., Sessa L. et al. Modulating the extension of thyroidectomy in patients with papillary thyroid carcinoma preoperatively eligible for lobectomy: reliability of ipsilateral central neck dissection. *Endocrine* 2021;72(2):437–44. DOI: 10.1007/s00268-013-2089-3
- Hartl D.M., Mamelle E., Borget I. et al. Influence of prophylactic central neck dissection on rate of retreatment for papillary thyroid carcinoma. *World J Surg* 2013;37(8):1951–8. DOI: 10.1007/s00268-013-2089-3
- Eun Y.G., Lee Y.C., Kwon K.H. Predictive factors of contralateral paratracheal lymph node metastasis in papillary thyroid cancer: prospective multicenter study. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2014;150(2):210–5. DOI: 10.1177/0194599813514726
- Lee K.E., Chung I.Y., Kang E. et al. Ipsilateral and contralateral central lymph node metastasis in papillary thyroid cancer: patterns

- and predictive factors of nodal metastasis. *Head Neck* 2013;35(5):672–6. DOI: 10.1002/hed.23016
33. Koo B.S., Choi E.C., Yoon Y.H. et al. Predictive factors for ipsilateral or contralateral central lymph node metastasis in unilateral papillary thyroid carcinoma. *Ann Surg* 2009;249(5):840–4. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181a40919
34. Chen Q., Liu Y., Lu W. et al. Pretracheal lymph node subdivision in predicting contralateral central lymph node metastasis for unilateral papillary thyroid carcinoma: preliminary results. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022;13:921845. DOI: 10.3389/fendo.2022.921845
35. Wei T., Chen R., Zou X. et al. Predictive factors of contralateral paratracheal lymph node metastasis in unilateral papillary thyroid carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2015;41(6):746–50. DOI: 10.1016/j.ejso.2015.02.013
36. Yoo H.S., Shin M.C., Ji Y.B. et al. Optimal extent of prophylactic central neck dissection for papillary thyroid carcinoma: comparison of unilateral versus bilateral central neck dissection. *Asian J Surg* 2018;41(4):363–9. DOI: 10.1016/j.asjsur.2017.03.002
37. Loyo M., Tufano R.P., Gourin C.G. National trends in thyroid surgery and the effect of volume on short-term outcomes. *Laryngoscope* 2013;123(8):2056–63. DOI: 10.1002/lary.23923
38. Sosa J.A., Bowman H.M., Tielsch J.M. The importance of surgeon experience for clinical and economic outcomes from thyroidectomy. *Ann Surg* 1998;228(3):320–30. DOI: 10.1097/0000658-199809000-00005
39. Schneider D.F., Ojomo K.A., Chen H., Sippel R.S. Remnant uptake as a postoperative oncologic quality indicator. *Thyroid* 2013;23(10):1269–76. DOI: 10.1089/thy.2012.0451
40. Popadich A., Levin O., Lee J.C. et al. A multicenter cohort study of total thyroidectomy and routine central lymph node dissection for cN0 papillary thyroid cancer. *Surgery* 2011;150(6):1048–57. DOI: 10.1016/j.surg.2011.09.003
41. Leboulleux S., Rubino C., Baudin E. et al. Prognostic factors for persistent or recurrent disease of papillary thyroid carcinoma with neck lymph node metastases and/or extension beyond the thyroid capsule at initial diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(10):5723–9. DOI: 10.1210/jc.2005-0285

Вклад авторов

Э.Х. Гогиева: проведение операции, анализ полученных данных, написание текста статьи, редактирование, динамическое наблюдение пациентов;
И.С. Романов: проведение операции, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, редактирование, динамическое наблюдение пациентов;

В.Ю. Бохян: проведение операции, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, редактирование;

А.В. Игнатова: проведение операции, обзор публикаций по теме статьи, редактирование;

М.М. Габрава: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, редактирование;

А.К. Заренкова, А.Б. Сафонова, К.А. Батыров: обзор публикаций по теме статьи, редактирование.

Author's contributions

E.Kh. Gogieva: performing surgery, analyzing the data obtained, writing the text of the article, editing, dynamic observation of patients;

I.S. Romanov: performing the operation, analysis of the data obtained, review of publications on the topic of the article, editing, dynamic observation of patients;

V.Yu. Bohyan: performing the operation, analysis of the data obtained, reviewing publications on the topic of the article, editing;

A.V. Ignatova: performing the operation, review of publications on the topic of the article, editing;

M.M. Gabrava: review of publications on the topic of the article, analysis of the data obtained, editing;

A.K. Zarenkova, A.B. Safonova, K.A. Batyrov: review of publications on the topic of the article, editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Э.Х. Гогиева / E.Kh. Gogieva: <https://orcid.org/0000-0001-6007-0885>

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

В.Ю. Бохян / V.Yu. Bokhyan: <https://orcid.org/0000-0002-9066-5190>

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

М.М. Габрава / M.M. Gabrava: <https://orcid.org/0000-0003-3629-8438>

А.К. Заренкова / A.K. Zarenkova: <https://orcid.org/0000-0002-3095-0088>

А.Б. Сафонова / A.B. Safonova: <https://orcid.org/0009-0000-6927-1966>

К.А. Батыров / K.A. Batyrov: <https://orcid.org/0009-0003-8502-1256>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследования проведены без спонсорской поддержки.

Funding. The studies were 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.

Все пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

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

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

Статья поступила: 28.04.2023. **Принята к публикации:** 30.05.2023.

Article submitted: 28.04.2023. **Accepted for publication:** 30.05.2023.

DOI: 10.17650/2222-1468-2023-13-2-18-25



Онкологические результаты открытых вертикальных резекций при раннем раке среднего отдела гортани

А.В. Карпенко, Р.Р. Сибгатуллин, А.А. Бойко, О.М. Николаева

ГБУЗ «Ленинградский областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 191014 Санкт-Петербург, Литейный проспект, 37–39

Контакты: Андрей Викторович Карпенко andrei_karpenko@mail.ru

Введение. В последние десятилетия наметилась тенденция к более частому применению в оперативном лечении раннего рака среднего отдела гортани эндоскопической лазерной хирургии. Меньшая операционная травма, отсутствие трахеостомии, короткий период госпитализации и лучшие функциональные результаты не в ущерб онкологическим показателям являются значимыми основаниями для перехода к эндоскопическим методикам. Тем не менее при их применении наблюдается развитие местного рецидива у каждого 4-го пациента с поражением передней комиссуры. Этим могут объясняться попытки возврата к анализу возможностей хирургической альтернативы – открытых резекций гортани.

Цель исследования – ретроспективный анализ онкологической эффективности открытых вертикальных резекций в лечении раннего рака среднего отдела гортани.

Материалы и методы. Проанализированы результаты лечения 66 пациентов в возрасте от 32 до 79 лет (средний возраст $61,4 \pm 8,7$ года) с диагнозом «рак среднего отдела гортани» стадии cT1–2N0M0. Опухоли, соответствующие индексу T1, наблюдались у 33 пациентов, индексу T2 – у 33. Поражение передней комиссуры выявлено у 14 пациентов. Хирургический способ в мономодальном режиме применен в 92,4 % случаев. Онкологическая эффективность анализировалась с помощью следующих параметров: частота развития местного и регионарного рецидивов, общая выживаемость по методу Каплана–Майера.

Результаты. Средний срок наблюдения составил $58,64 \pm 28,33$ мес (диапазон 8–120 мес). Частота развития местного рецидива во всей когорте пациентов для опухолей T1 и T2 составила 4,5; 3,0 и 6,1 %. Разница в частоте местного рецидива между опухолями T1 и T2 оказалась статистически недостоверной. Поражение передней комиссуры не оказало негативного влияния на локальный контроль. Регионарный рецидив возник в 3 (4,5 %) случаях. У 63 (95,5 %) пациентов достигнуто анатомическое и функциональное сохранение гортани. Общая 5-летняя выживаемость составила 86,12 %.

Заключение. Открытые вертикальные резекции гортани характеризуются низкой частотой развития местного рецидива и приемлемыми функциональными результатами. Применение этого метода может быть оптимальным способом лечения определенной категории пациентов с более распространенными и инвазивными опухолями.

Ключевые слова: ранний рак гортани, резекции гортани, органосохраняющая хирургия

Для цитирования: Карпенко А.В., Сибгатуллин Р.Р., Бойко А.А., Николаева О.М. Онкологические результаты открытых вертикальных резекций при раннем раке среднего отдела гортани. Опухоли головы и шеи 2023;13(2):18–25. DOI: 10.17650/2222-1468-2023-13-2-18-25

Oncologic effectiveness of open partial vertical laryngectomy in the treatment of early glottic cancer

A.V. Karpenko, R.R. Sibgatullin, A.A. Boyko, O.M. Nikolayeva

Leningrad Regional Clinical Oncologic Dispensary; 37–39 Liteiniy Prospect, Saint-Petersburg 191014, Russia

Contacts: Andrey Victorovich Karpenko andrei_karpenko@mail.ru

Introduction. In the last decades, a discernable trend towards more frequent use of endoscopic laser surgery in operative treatment of cancer of the middle part of the larynx is observed. Smaller operative trauma, absence of tracheostomy, short hospitalization time, and better functional outcomes without compromising oncological outcomes are significant reasons

for transition to endoscopic methods. However, local recurrence involving anterior commissure develops in every 4th patient. This can explain attempts to return to analysis of possibilities of a surgical alternative – open laryngectomies.

Aim. To retrospectively analyze the oncologic effectiveness of open partial vertical laryngectomy in the treatment of early glottic cancer.

Materials and methods. Results of treatment of 66 patients aged between 39 and 72 years (mean age 61.4 ± 8.7 years) with cT1–2N0M0 glottic cancer were analyzed. 33 patients had T1 tumors and 33 – T2. Anterior commissure was involved in 14 cases. Surgery was the only mode of treatment in 92.4 % of cases. Oncologic effectiveness was assessed with the following parameters: the rate of local, regional recurrence and Kaplan–Meyer overall survival.

Results. Mean follow up was 58.64 ± 28.33 months (range 8–120 months). The rate of local recurrence for the whole cohort, T1 and T2 cases was 4.5; 3.0 and 6.1 %. The difference in local recurrence rate between T1 and T2 cases was statistically insignificant. The anterior commissure involvement did not affect negatively the rate of local recurrence. Regional recurrence was detected in 3 (4.5 %) patients. Larynx was preserved in 63 patients (92.4 %). 5 year overall survival was 86.12 %.

Conclusion. Open partial vertical laryngectomy is characterized by low rate of local recurrence and acceptable functional results. The method may be the optimal choice of treatment for certain subgroup of patients with more advanced and invasive tumors.

Keywords: early glottic cancer, open partial laryngectomy, organ-preserving surgery

For citation: Karpenko A.V., Sibgatullin R.R., Boyko A.A., Nikolayeva O.M. Oncologic effectiveness of open partial vertical laryngectomy in the treatment of early glottic cancer. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2023;13(2): 18–25. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2023-13-2-18-25

Введение

В последние десятилетия наметилась тенденция к более частому применению в оперативном лечении раннего рака среднего отдела гортани эндоскопической лазерной хирургии [1–3], пришедшей на смену традиционным открытым резекциям [4–6]. Меньшая операционная травма, отсутствие трахеостомии, короткий период госпитализации и лучшие функциональные результаты не в ущерб онкологическим показателям являются значимыми основаниями для перехода к эндоскопическим методикам. В связи с низкой частотой развития регионарного и отдаленного метастазирования онкологическая эффективность при лечении раннего рака связочного отдела гортани в первую очередь определяется показателями локального контроля, который зависит от Т-стадии заболевания, вовлеченности в процесс передней комиссуры, адекватности экспозиции гортани при прямой ларингоскопии и других факторов. В недавно опубликованном метаанализе данных 20 научных сообщений о применении эндоскопической лазерной хирургии в лечении 2823 пациентов сообщается о следующих кумулятивных показателях частоты развития местного рецидива: 10,5 % при отсутствии вовлечения передней комиссуры и 24,5 % при ее вовлечении в опухолевый процесс [2]. Возможность успешных повторных эндоскопических резекций, анатомического сохранения гортани, существование других опций противоопухолевого лечения и зачастую торпидное течение заболевания во многом нивелируют влияние местных рецидивов на показатели общей и специфической выживаемости, тем не менее сложно признать удовлетворительным факт возникновения местного рецидива у каждого 4-го пациента с поражением передней комиссуры. Этим могут объясняться

попытки возврата к анализу хирургической альтернативы – открытых резекций гортани, а также сравнения последних с другими методами лечения [7].

Цель исследования – оценка онкологической эффективности традиционных вертикальных резекций в лечении раннего рака складочного отдела гортани.

Материалы и методы

Проведен анализ компьютеризированной базы данных пациентов отделения опухолей головы и шеи Ленинградского областного клинического онкологического диспансера. В исследование включены больные с установленным диагнозом «рак связочного отдела гортани, T1–2N0M0», которым в период с 2010 по 2020 г. проведена вертикальная резекция гортани. Пациенты, которым выполнялись другие виды операций (эндоскопическая резекция, супракрикоидная резекция гортани), в исследование не вошли. Показанием для вертикальной резекции были латерализованные опухоли (допускалось поражение передней комиссуры с минимальным переходом на противоположную складку) с умеренной степенью под- или надскладочного распространения при сохраненной подвижности пораженной голосовой складки.

Всем пациентам проводилось стандартное предоперационное исследование, включавшее ультразвуковое исследование шеи. Компьютерная томография для оценки распространенности опухолевого процесса рутинно в данной серии наблюдений не выполнялась. Оперативная техника в целом соответствовала такой технике, описанной в других работах [5], и схематично заключалась в следующем. Периоперационная трахеостомия выполнялась всем пациентам. После горизонтального разреза кожи, подъема кожных лоскутов

и удаления предгортанной клетчатки проводилась медианная или (чаще) парамедианная тиреотомия на непораженной стороне (при вовлечении в опухолевый процесс или близком расположении опухоли к передней комиссуре). Парамедианная тиреотомия на стороне поражения выполнялась на расстоянии 1 см от щитовидного хряща. Просвет гортани вскрывался через коническую связку и далее – через тиреотомию, что обеспечивало экспозицию опухоли. Каутером намечался разрез по слизистой гортани, отступы от края опухоли составляли ≥ 5 мм, мягкие ткани поднадхрящично отслаивались от внутренней поверхности щитовидного хряща, препарат удалялся в блоке с фрагментом щитовидного хряща. Противоположная голосовая и вестибулярная складки фиксировались к наружной надхрящнице щитовидного хряща, в остальном раневую поверхность оставляли открытой для заживления вторичным натяжением (рис. 1–3).

Проанализированы истории болезни, амбулаторные карты пациентов и данные регионального онкологического регистра. Для оценки онкологической эффективности использовались параметры локального, регионарного контроля и общей выживаемости по методу Каплана–Майера с использованием даты последнего контакта с больным или даты его смерти. Точный критерий

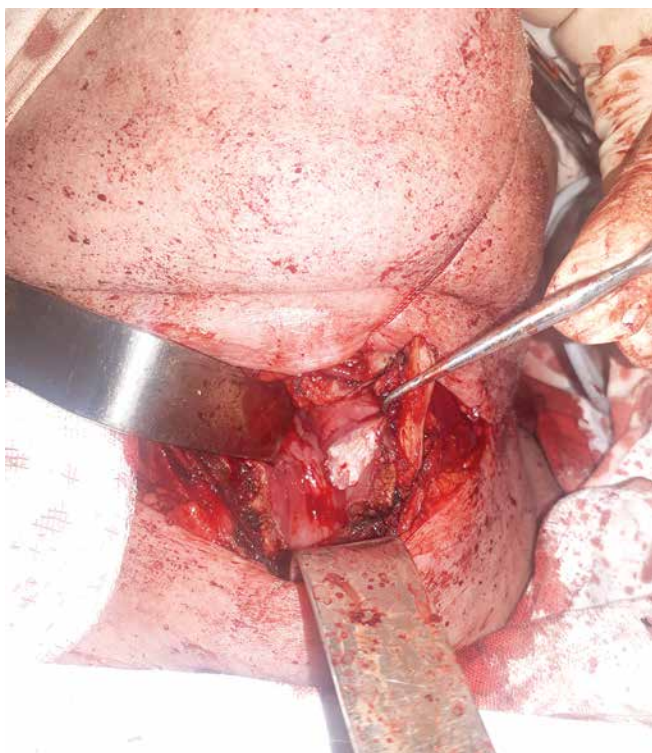


Рис. 1. Этап операции. Экспозиция опухоли левой голосовой складки с подскладочным распространением через парамедианную тиреотомию справа

Fig. 1. Operation step. Left vocal cord tumor with subglottic extension exposure via right paramedian thyrotomy



Рис. 2. Операционный макропрепарат. Опухоль поражает правую голосовую складку, близко подходит, но не поражает переднюю комиссуру. Подскладочное распространение – 1 см

Fig. 2. Operation specimen. Tumor involves right vocal cord, is close to anterior commissure which is intact. Subglottic extension of 1 cm

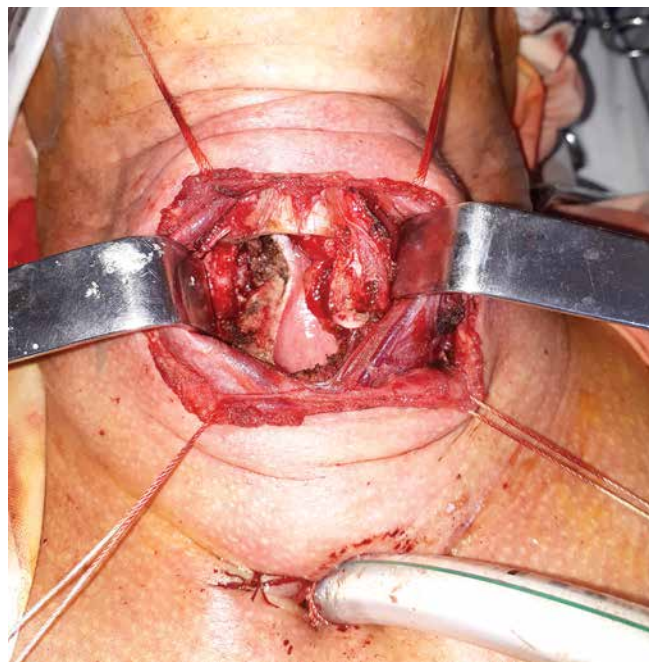


Рис. 3. Операционная рана после правосторонней передне-боковой резекции

Fig. 3. Operation wound after right frontolateral partial laryngectomy

Таблица 1. Распространенность опухолевого процесса и детали хирургического лечения**Table 1.** Tumor extension and details of surgery

Показатель Parameter	Число пациентов, абс. (%) Number of patients, abs. (%)
рТ-стадия: pT stage:	
T1	33 (50)
T2	33 (50)
Вовлечение передней комиссуры: Anterior commissure involvement:	
да yes	14 (21,2)
нет no	52 (78,8)
Подскладочное распространение: Subglottic extension:	
да yes	29 (43,9)
нет no	37 (56,1)
Надскладочное распространение: Supraglottic extension:	
да yes	20 (30,3)
нет no	46 (69,7)
Время до деканюляции, среднее \pm стандартное отклонения, дней (диапазон) Time to decanulation, mean \pm standard deviation, days (range)	4,86 \pm 1,3 (2–10)
Повторная операция: Second operation:	
T1 (<i>n</i> = 33)	4 (12,1)
T2 (<i>n</i> = 33)	3 (9,1)
Всего (<i>n</i> = 66)	7 (10,6)
Total (<i>n</i> = 66)	
Адьювантная лучевая терапия: Adjuvant radiotherapy:	
да yes	5 (7,6)
нет no	61 (92,4)

Фишера применялся для выяснения статистической значимости параметров, влияющих на локальный контроль (Т-стадия, вовлечение передней комиссуры).

Результаты

Критериям включения в исследование соответствовали 68 пациентов, в отношении 2 (2,9 %) из которых отсутствовала адекватная информация об отдаленном периоде. Таким образом, исследуемую когорту составили 66 больных (65 мужчин и 1 женщина) в возрасте от 32 до 79 лет (средний возраст $61,4 \pm 8,7$ года). Особенности местного распространения опухоли и некоторые детали хирургического лечения представлены в табл. 1.

У 33 (50 %) пациентов опухоль изолированно поражала складочный отделы гортани, у 33 (50 %) – наблюдалось распространение опухоли на надскладочный и/или подскладочный отдел. Передняя комиссура была вовлечена в опухолевый процесс у 14 (21,2 %) больных. Все пациенты деканюлированы в среднем через 4,86 дня после операции. Положительный край резекции, по данным послеоперационного патоморфологического исследования, зафиксирован в 3 (4,5 %) случаях. Метастатическое поражение предгортанных лимфатических узлов выявлено в 1 (1,5 %) случае. Адьювантная лучевая терапия проведена 5 (7,6 %) пациентам с положительным краем резекции или периневральным распространением опухоли. В течение первого года после операции (средний срок 4,7 мес; диапазон 1–11 мес) удаление грануляционной ткани из гортани в условиях прямой опорной ларингоскопии потребовалось 6 больным. Еще 1 пациенту в связи со стенозом гортани через 31 мес после операции удален избыток слизистой вестибулярного отдела гортани, сужавшего просвет последней. Таким образом, повторная операция не по онкологическим показаниям потребовалась 7 (10,6 %) больным.

Средний срок наблюдения составил $58,64 \pm 28,33$ мес (медиана 49,50 мес; диапазон 8–120 мес). Основные онкологические показатели пациентов представлены в табл. 2.

Таблица 2. Местный и регионарный контроль**Table 2.** Local and regional control

Показатель Parameter	Число пациентов, абс. (%) Number of patients, abs. (%)	<i>p</i>
Местный рецидив (<i>n</i> = 66): Local recurrence (<i>n</i> = 66):		
T1 (<i>n</i> = 33)	1 (3,0)	1,0
T2 (<i>n</i> = 33)	2 (6,1)	
Передняя комиссура интактна (<i>n</i> = 52) Intact anterior commissure	3 (6,1)	
Передняя комиссура вовлечена (<i>n</i> = 14) Involved anterior commissure	0 (0)	
(<i>n</i> = 14)		
Всего Total	3 (4,5)	
Регионарный рецидив (<i>n</i> = 66) Regional recurrence (<i>n</i> = 66)	3 (4,5)	Нет данных No data available

Регионарный рецидив возник у 3 (4,5 %) пациентов через 2, 6 и 15 мес после операции (1 пациент – с опухолью стадии T1, 2 – стадии T2). Шейная лимфодиссекция с послеоперационной лучевой терапией выполнена 2 больным с метастатическим поражением лимфатических узлов II уровня. Несмотря на проведенное лечение, у 1 из этих пациентов возникло массивное регионарное прогрессирование, которое послужило причиной смерти. Еще в 1 случае в ходе послеоперационного патоморфологического исследования выявлено метастатическое поражение предгортанного лимфатического узла. На 2-м этапе пациенту выполнена шейная лимфодиссекция (II–V уровней), по результатам которой дополнительных регионарных метастазов обнаружено не было, однако через 6 мес после резекции гортани у больного диагностирован распространенный нерезектабельный регионарный рецидив в шейных лимфатических узлах VI уровня с инвазией трахеи и магистральных сосудов шеи, потребовавший выполнения коникотомии. Несмотря на попытку проведения полихимиотерапии, пациент скончался от основного заболевания. Эти 2 больных являются единственными пациентами в данной серии пациентов, причиной смерти которых был рак гортани.

Местный рецидив через 33, 65 и 82 мес после операции возник у 3 (4,5 %) пациентов, что потребовало выполнения ларингэктомии. Все эти больные живы без прогрессирования заболевания спустя 67, 95 и 103 мес после резекции гортани соответственно. Таким образом, анатомическое сохранение гортани достигнуто в 63 (95,5 %) случаях. Вовлечение в опухолевый процесс передней комиссуры и повышение стадии заболевания (T1 против T2) не оказали статистически значимого влияния на частоту развития местного рецидива (табл. 2).

За время наблюдения умерли 14 пациентов, у 6 из которых известна причина смерти: рак гортани (2 случая), вторая первичная опухоль – рак мочевого пузыря (1 случай), острое нарушение мозгового кровообращения (2 случая) и пневмония, ассоциированная с коронавирусной инфекцией (1 случай). У 8 пациентов, умерших через 19–112 мес после операции (медиана 54,5 мес), причина летального исхода неизвестна. Общая 5-летняя выживаемость по методу Каплана–Майера составила 86,12 % (рис. 4).

Обсуждение

Эндоскопическая лазерная хирургия раннего рака связочного отдела гортани прочно вошла в клиническую практику, став наряду с радикальной лучевой терапией методом выбора в подавляющем большинстве клинических ситуаций. Открытое хирургическое вмешательство рассматривается как запасной метод, к которому изредка прибегают, например, при неадекватной эндоскопической экспозиции гортани. Яркой иллюстрацией

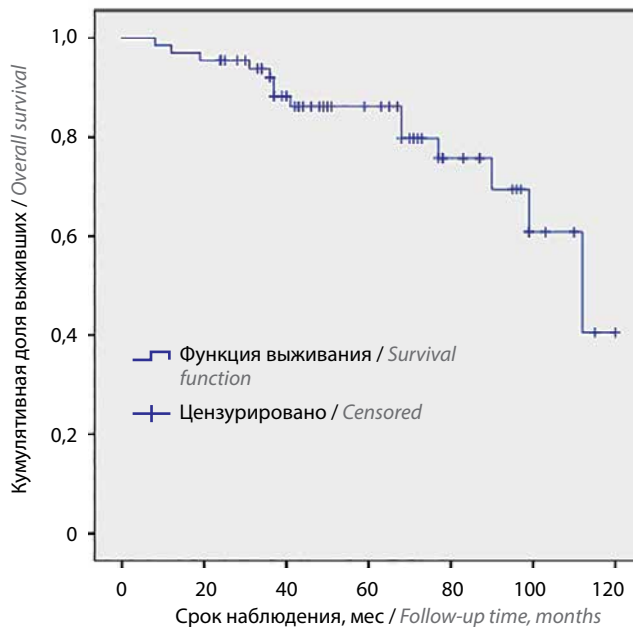


Рис. 4. Кривая Каплана–Майера, отражающая общую выживаемость
Fig. 4. Kaplan–Maier overall survival curve

такого положения вещей является недавняя попытка систематизированного анализа вариантов лечения опухолей голосового отдела гортани, соответствующих индексу T2 [7]. Авторы смогли найти в мировой литературе только 4 работы (включавшие 366 пациентов), в которых оценивались результаты открытых резекций, причем 2 из них относятся к 90-м годам XX в. Эндоскопической хирургии и лучевой терапии за тот же временной промежуток посвящены 19 (1362 случая) и 38 (3365 случаев) исследований соответственно. Данный анализ продемонстрировал преимущество открытых резекций в отношении как локального контроля (94,4 % против 75,6 % для лучевой терапии и 75,4 % – для эндоскопической хирургии), так и сохранения гортани (95,8; 86,9 и 82,4 % соответственно).

Следует отметить, что данные, полученные в ходе настоящего исследования, практически идентичны результатам применения открытых резекций гортани в сообщениях, включенных в вышеупомянутый анализ. Более того, с учетом времени наступления местного рецидива у 2 пациентов этой серии пациентов (через 65 и 82 мес) 5-летний локальный контроль для опухолей T2 оказывается равным 100 %. Тем не менее эндоскопическую лазерную хирургию продолжают считать эффективным способом лечения раннего рака гортани, характеризующимся отличными онкологическими результатами [8, 9]. Одной из причин этого служит то обстоятельство, что, как правило, основной методикой сравнения является лучевая терапия, применение которой сопровождается действительно сравнимыми результатами. Однако нельзя не обратить внимание на частое включение в исследования пациентов с весьма

вариабельным местным распространением опухолевого процесса — от Tis до T2 [9] и даже T3 [8]. При таких неоднородных когортах больных экстраполировать общий показатель локального контроля на случаи с более распространенными опухолями вряд ли обоснованно, поскольку значимое снижение эффективности лечения при возрастании стадии опухоли (от T1 к T2) является хорошо задокументированным фактом при применении как эндоскопической [8, 9], так и лучевой терапии [10]. Например, в исследовании D. De Seta и соавт. локальный контроль при повышении стадии заболевания с T1a до T2 уменьшился с 88,8 до 79,4 % [9]. Согласно результатам настоящего исследования такой существенной разницы в показателях локального контроля для опухолей T1 и T2 отмечено не было. Вовлечение передней комиссуры также не оказало негативного влияния на частоту развития местного рецидива, что было отмечено и другими авторами [11]. Это позволяет высказать предположение о более универсальном характере и предсказуемом результате вертикальных открытых резекций гортани, а временная трахеостомия и потенциально несколько худшее качество голоса представляются допустимой платой за более высокий шанс сохранения гортани.

Стоит упомянуть, что режим последующего наблюдения в данной серии пациентов был стандартным и не отличался от такового для больных с опухолями других локализаций (полость рта, ротоглотка и т.д.), а количество повторных операций оказалось довольно низким: они потребовались только 7 (10,6 %) пациентам. Это резко контрастирует с предлагаемыми методиками ведения пациентов после эндоскопических операций, согласно которым для ранней диагностики рецидива и/или при положительном/близком/сомнительном крае резекции большому числу больных приходится выполнять повторные микроларингоскопии. Например, в работе S. Preuss и соавт. [12] (70 % пациентов с опухолями pT1) сообщается, что более 50 % пациентов перенесли как минимум 2 повторные операции. Это заставляет несколько по-иному рассматривать эндоскопическую хирургию рака гортани, часто обозначаемую как полуамбулаторную «хирургию одного дня». Реализация такого подхода требует не только дополнительных ресурсов со стороны системы здравоохранения, но и может вызывать определенные сложности в условиях регионального онкологического диспансера, который обслуживает население в радиусе нескольких сотен километров. К сожалению, ларингэктомия была единственной опцией для лечения 3 местных рецидивов в данной серии пациентов, что, по всей видимости, является характерной особенностью открытых резекций гортани как начального этапа лечения рака гортани. Подтверждением этому служат практически совпадающие показатели локального контроля и пропорции пациентов с сохраненным органом после

открытых резекций в вышеупомянутом систематизированном обзоре [7], а также результаты других исследований [4, 5]. Развитию местных рецидивов способствуют хирургическая травма с нарушением целостности хрящевого каркаса и соответствующее изменение нормальной анатомии гортани, что в период наблюдения может препятствовать раннему обнаружению возобновленного местного роста опухоли.

В отличие от открытых резекций эндоскопические операции, по мнению некоторых авторов, оставляют пространство для применения повторных лазерных вмешательств, открытых резекций и лучевой терапии при рецидивах опухолевого роста. Данное теоретическое положение несколько расходится с реальной картиной, во всяком случае, при более распространенных опухолях. Возвращаясь к уже цитированному обзору [7] и той его части, которая касается эндоскопической хирургии, можно обратить внимание, что большей части пациентов с местным рецидивом была выполнена ларингэктомия (частота развития местного рецидива — 24,6 % от общего количества пациентов; доля пациентов, которым была выполнена ларингэктомия, — 17,6 % от общего количества пациентов). G. Peretti и соавт. [13] представили результаты лечения 55 больных с опухолями среднего отдела гортани стадии cT2N0M0. Местный рецидив возник у 14 (25,5 %) пациентов, 13 из которых назначено противоопухолевое лечение. Изолированная эндоскопическая операция оказалась успешной только в 1 случае (еще в 2 случаях — с послеоперационной лучевой терапией), в 8 (61,5 %) — выполнена ларингэктомия.

Таким образом, потенциальный успех повторного органосохраняющего лечения, включая лазерные резекции, при рецидивах опухолей Tis — T1 [14, 15] не гарантирован при более распространенных опухолевых поражениях, соответствующих индексу T2. Данная категория характеризуется определенной разнородностью, характеризующейся разнонаправленным распространением опухолевого роста от голосовой складки по поверхности слизистой оболочки и/или различной степенью инвазии подлежащих тканей. На это обстоятельство справедливо обращали внимание некоторые авторы в контексте преимущества открытой хирургии перед лазерными резекциями при глубине инвазии опухоли >3 мм [16] или неудовлетворительных результатах эндоскопической методики при значительном поражении околосовязочного пространства [13], что фактически переводит данные случаи в категорию T3 по классификации Tumor, Nodus and Metastasis (TNM) 8-го издания. К сожалению, сведения о глубине инвазии в патоморфологических заключениях больных, входящих в это исследование, отсутствуют. Кроме того, предоперационную компьютерную томографию в настоящей серии пациентов рутинно выполнять начали относительно поздно, поэтому предоставить эти данные

не представляется возможным, что является недостатком исследования, к которым также относятся его ретроспективный характер, относительно небольшое количество пациентов и неполная информация о них в периоде наблюдения. Тем не менее в связи с широким внедрением эндоскопической лазерной хирургии в учреждениях практического здравоохранения результаты настоящего исследования могут представлять определенный интерес, помогая понять достоинства и недостатки хирургических методик лечения рака среднего отдела гортани, которые есть в арсенале хирурга опухолей головы и шеи.

Заключение

Увлечение современными малоинвазивными технологиями нередко отодвигает традиционные хирургические методики на второй план. Такое отношение к открытым резекциям гортани представляется несколько преждевременным. Дальнейшие исследования должны более четко определить те клинические ситуации, в которых применение открытого хирургического метода является оптимальным с точки зрения поддержания баланса онкологической эффективности и функциональных результатов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Дайхес Н.А., Виноградов В.В., Решульский С.С. и др. Функциональные и онкологические результаты эндоларингеальных лазерных резекций плоскоклеточного рака голосового отдела гортани. Опухоли головы и шеи 2022;12(3):37–43. DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-3-37-43
Daikhes N.A., Vinogradov V.V., Reshulsky S.S. et al. Functional and oncological results of endolaryngeal laser resections of squamous-cell carcinomas of the voice box. Опухоли головы и шеи = Head and Neck Tumors 2022;12(3):37–43. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-3-37-43
2. Zhou J., Wen Q., Wang H. et al. Prognostic comparison of transoral laser microsurgery for early glottic cancer with or without anterior commissure involvement: a meta-analysis. Am J Otolaryngol Head Neck Medicine Surg 2021;42(2):102787. DOI: 10.1016/j.amjoto.2020.102787
3. Jacobi C., Freundorfer R., Reiter M. Transoral laser microsurgery in early glottic cancer involving the anterior commissure. Europ Arch Otorhinolaryngol 2019;276(3):837–45. DOI 10.1007/s00405-018-5261-4
4. Sheen T., Ko J., Chang Y. Partial vertical laryngectomy in the treatment of early glottis cancer. Ann Otol Rhinol Laryngol 1998;107(7):593–7. DOI: 10.1177/000348949810700709
5. Olsen K., DeSanto L. Partial vertical laryngectomy – indications and surgical technique. Am J Otolaryngol 1990;11(3):153–60. DOI: 10.1016/0196-0709(90)90030-Y
6. Кожанов Л.Г., Сдвижков А.М., Кожанов А.Л. и др. Клинический опыт открытых резекций гортани. Опухоли головы и шеи 2017;7(4):35–40. DOI: 10.17650/2222-1468-2017-7-4-35-40
Kozhanov L.G., Sdvizhkov A.M., Kozhanov A.L. et al. Open laryngectomy: clinical experience. Опухоли головы и шеи = Head and Neck Tumors 2017;7(4):35–40. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2017-7-4-35-40
7. Campo F., Zocchi J., Ralli M. et al. Laser microsurgery versus radiotherapy versus open partial laryngectomy for T2 laryngeal carcinoma: a systematic review of oncological outcomes. Ear Nose Throat J 2021;100(1S):51S–8S. DOI: 10.1177/0145561320928198
8. Ansarin M., Cattaneo A., De Benedetto L. et al. Retrospective analysis of factors influencing oncologic outcome in 590 patients with early-intermediate glottic cancer treated by transoral laser microsurgery. Head Neck 2017;39(1):71–81. DOI: 10.1002/hed.24534
9. De Seta D., Campo F., D'Aguanno V. et al. Transoral laser microsurgery for Tis, T1, and T2 glottic carcinoma: 5-year follow-up. Lasers Med Sci 2021;36(3):507–12. DOI: 10.1007/s10103-020-03049-4
10. Mendenhall W., Strojjan P., Lee A. et al. Radiotherapy in the management of glottic squamous cell carcinoma. Head Neck 2020;42(12):3558–67. DOI: 10.1002/hed.26419
11. Wölber P., Schwarz D., Stange T. et al. Surgical treatment for early stage glottic carcinoma with involvement of the anterior commissure. Otolaryngol Head Neck Surg 2018;158(2):295–302. DOI: 10.1177/0194599817728476
12. Preuss S., Cramer K., Drebbler U. et al. Second-look microlaryngoscopy to detect residual carcinoma in patients after laser surgery for T1 and T2 laryngeal cancer. Acta Otolaryngol 2009;129(8):881–5. DOI: 10.1080/00016480802441739
13. Peretti G., Piazza C., Mensi M. et al. Endoscopic treatment of cT2 glottic carcinoma: prognostic impact of different pT subcategories. Annals Otol Rhinol Laryngol 2005;114(8):579–86. DOI: 10.1177/00034894051140080
14. Batra A., Goyal M., Goel S. Oncological outcomes following transoral CO₂ laser microsurgery for T1 glottic cancer. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg 2019;71(Suppl. 1):542–7. DOI: 10.1007/s12070-018-1394-4
15. Piazza C., Paderno A., Del Bon F. et al. Long-term oncologic outcomes of 1188 Tis – T2 glottic cancers treated by transoral laser microsurgery. Otolaryngol Head Neck Surg 2021;165(2):321–8. DOI: 10.1177/0194599820983727
16. Luo C., Lv K., Liu Q. et al. Comparison of laser microsurgery and open partial laryngectomy for T1–2 laryngeal cancer treatment. Ann Transl Med 2021;9(6):464. DOI: 10.21037/atm-21-135

Вклад авторов

А.В. Карпенко: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста статьи;

Р.Р. Сибгатуллин: анализ полученных данных;

А.А. Бойко: получение данных для анализа;

О.М. Николаева: обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

A.V. Karpenko: reviewing of publications on the article's theme, analysis of the obtained data, article writing;

R.R. Sibgatullin: analysis of the obtained data;

A.A. Boyko: obtaining data for analysis;

O.M. Nikolayeva: reviewing of publications on the article's theme.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.В. Карпенко / A.V. Karpenko: <https://orcid.org/0000-0002-4756-1310>

Р.Р. Сибгатуллин / R.R. Sibgatullin: <https://orcid.org/0000-0003-3219-4420>

А.А. Бойко / A.A. Boyko: <https://orcid.org/0000-0003-1400-7775>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

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

Статья поступила: 08.02.2023. **Принята к публикации:** 05.04.2023.

Article submitted: 08.02.2023. **Accepted for publication:** 05.04.2023.

DOI: 10.17650/2222-1468-2023-13-2-26-34



Перспективы эпигенетической терапии плоскоклеточного рака головы и шеи

Р.Н. Мустафин

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

Контакты: Рустам Наилевич Мустафин ruji79@mail.ru

Введение. Плоскоклеточный рак головы и шеи занимает 6-е место по распространенности среди всех злокачественных новообразований и характеризуется уклонением клеток от иммунного ответа и фармакорезистентностью. Для стимуляции противоопухолевого иммунного ответа используются антитела против таких контрольных точек, как рецептор программируемой клеточной гибели 1 (programmed cell death 1, PD-1) и его лиганд (programmed death-ligand 1, PD-L1), эффективность монотерапии которыми оказалась низкой, а в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами определен высокий риск развития побочных эффектов.

Цель исследования – определить наиболее целесообразные пути воздействия на эпигенетические факторы в лечении плоскоклеточного рака головы и шеи.

Материалы и методы. Проанализирована научная литература за 2011–2022 гг., опубликованная на сайтах eLIBRARY, Scopus, WoS, NCBI (398 статей, из которых использованы 76).

Результаты. Определена перспективность разработки эпигенетической стимуляции экспрессии расположенных в геномах опухолей ретроэлементов за счет ингибирования ДНК-метилтрансфераз, деацетилаз и метилтрансфераз гистонов. При активации ретроэлементов их транскрипты образуют двуцепочечные РНК, стимулирующие Т-киллеры и интерфероновый ответ против опухоли (вирусная мимикрия). Для ингибиторов ДНК-метилтрансфераз отмечено также восстановление экспрессии генов-супрессоров опухолей, которые гиперметируются при плоскоклеточном раке. Однако активация ретроэлементов является драйверным механизмом канцерогенеза, и их неспецифическая экспрессия может привести к прогрессированию опухолевого процесса или образованию вторичных опухолей. Поэтому в методе вирусной мимикрии в качестве мишеней для таргетного воздействия перспективно использование комплементарных ретроэлементам микроРНК, рекрутирующих в их локусы эпигенетические факторы (феномен РНК-направленного ДНК-метилования), а также антисмысловых олигонуклеотидов против ассоциированных с ретроэлементами онкогенных микроРНК. Такими путями можно ингибировать ретроэлементы, участвующие в канцерогенезе. Неспецифический метод подавления активности ретротранспозонов разрабатывается в противоопухолевой терапии, однако получены данные об успешном применении лишь ингибиторов обратной транскриптазы, предотвращающих инсерции и прогрессирование геномной нестабильности. Мы провели анализ научной литературы о происходящих от транспозонов микроРНК, ассоциированных с плоскоклеточным раком головы и шеи. В результате найдены 31 микроРНК, которые возникли: от LINE – miR-1249, -151a, -211, -2355, -28, -31, -3144, -374a, -374b, -421, -450b, -511, -576, -577, -582, -708, -769, -887, -95; от HERV – miR-1269a, -1911, -3200, -495; от неавтономных SINE – miR-335, -342, -378a, -3934, -487b; от ДНК-транспозонов: miR-224, -584, -652. Данные микроРНК могут стать основой для эпигенетической терапии плоскоклеточного рака головы и шеи.

Ключевые слова: вирусная мимикрия, злокачественные новообразования, иммунотерапия, канцерогенез, микроРНК, ретроэлементы, транспозоны

Для цитирования: Р.Н. Мустафин. Перспективы эпигенетической терапии плоскоклеточного рака головы и шеи. Опухоли головы и шеи 2023;13(2):26–34. DOI: 10.17650/2222-1468-2023-13-2-26-34

Prospects of epigenetic therapy of head and neck squamous cell carcinoma

R. N. Mustafin

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

Contacts: Rustam Nailevich Mustafin ruji79@mail.ru

Introduction. Head and neck squamous cell carcinoma is the 6th most common malignant tumor. It is characterized by immune response evasion and drug resistance. To stimulate antitumor immune response, antibodies against such cell

cycle checkpoints as programmed cell death 1 (PD-1) and programmed death-ligand 1 (PD-L1) are used. However, effectiveness of monotherapy with these checkpoint inhibitors turned out to be low, and combinations with other antitumor drugs have high risk of adverse events.

Aim. To determine the most practical ways to influence epigenetic factors in treatment of head and neck squamous cell carcinoma.

Materials and methods. Scientific literature published between 2011 and 2022 and indexed in the eLIBRARY, Scopus, WoS, NCBI databases (398 articles, of which 76 were used) was analyzed.

Results. Prospects of development of epigenetic stimulation of expression of retroelements located in tumor genomes through inhibition of DNA methyltransferases, deacetylases and histone methyltransferases were considered. When retroelements are activated, their transcripts form double-stranded RNA stimulating T killers and interferon response (virus mimicry). For DNA methyltransferase inhibitors, restoration of tumor suppressor genes which are hypermethylated in squamous cell carcinoma is also observed. However, retroelement activation is a driver mechanism of carcinogenesis, and their nonspecific expression can lead to tumor progression and formation of secondary tumors. Therefore, in the virus mimicry method it is practical to use as targets microRNA complementary to retroelements which recruit epigenetic factors to their loci (RNA-directed DNA methylation), as well as antisense oligonucleotides against oncogenic microRNA associated with retroelements. These approaches allow to inhibit retroelements participating in carcinogenesis. Nonspecific method of retrotransposon activity suppression is being developed in antitumor therapy, but data show successful application of only reverse transcriptase inhibitors preventing insertions and progression of genomic instability. We have performed analysis of scientific literature on transposable elements-derived microRNA associated with head and neck squamous cell carcinoma. As a result, 31 microRNAs were identified, derived from: LINE: miR-1249, -151a, -211, -2355, -28, -31, -3144, -374a, -374b, -421, -450b, -511, -576, -577, -582, -708, -769, -887, -95; HERV: miR-1269a, -1911, -3200, -495; non-autonomous SINE: miR-335, -342, -378a, -3934, -487b; DNA transposons: miR-224, -584, -652. These microRNAs can serve as the basis for epigenetic therapy of head and neck squamous cell carcinoma.

Keywords: virus mimicry, malignant tumors, immunotherapy, carcinogenesis, microRNA, retroelements, transposons

For citation: Mustafin R.N. Prospects of epigenetic therapy of head and neck squamous cell carcinoma. Opuholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2023;13(2):26–34. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2023-13-1-26-34

Введение

Плоскоклеточный рак головы и шеи (ПРГШ) включает злокачественные новообразования (ЗНО) полости рта, ротоглотки, полости носа, носоглотки, гортаноглотки, гортани и слюнных желез [1]. Среди других ЗНО данная патология по распространенности занимает 6-е место в мире и подразделяется на классический тип, индуцированный канцерогенами (алкоголем, табаком), и ассоциированный с вирусом папилломы человека (ВПЧ) [2]. Ежегодно в мире диагностируются более 550 тыс. новых случаев ПРГШ. Согласно мировой статистике плоскоклеточный рак ротоглотки ассоциирован с ВПЧ в 65 % случаев [3], в России – в 58,3 % [4]. По данным International Agency for Research on Cancer, в мире на 100 тыс. населения на 2020 г. заболеваемость раком губы и полости рта составляет 4,8 случая, гортани – 2,4; носоглотки – 1,7; ротоглотки – 1,3; гортаноглотки – 1,1; слюнных желез – 0,69; раком головы и шеи – 12. В России на 2020 г. среди всех ЗНО на рак губы приходится 0,32 %, языка – 0,58 %, больших слюнных желез – 0,21 %, других и неуточненных частей полости рта – 0,84 %, ротоглотки – 0,49 %, носоглотки – 0,09 %, гортаноглотки – 0,4 % (всего – 2,93 %) [5], что соответствует данным по другим странам (3 % – в США [3]).

Цель исследования – определение наиболее целесообразных путей воздействия на эпигенетические факторы в лечении ПРГШ. Автором проведен анализ научной литературы за 2011–2022 гг., опубликованной на сайтах eLIBRARY, Scopus, WoS и NCBI, по ключе-

вым словам «злокачественные новообразования», «опухоли головы и шеи», “cancer”, “head and neck cancer”, “head and neck carcinoma”, “immunity», «immunotherapy”, “PD-1”, “PD-L1”. Были проанализированы 356 систематических обзоров, 322 из которых не были использованы, поскольку в них отсутствовали данные об эффектах иммунотерапии рака головы и шеи. В анализ включены 13 метаанализов, 34 систематических обзора, 12 рандомизированных контролируемых исследований и 18 экспериментальных исследований на линиях клеток.

Плоскоклеточный рак головы и шеи характеризуется иммуносупрессией микроокружения опухоли за счет различных механизмов резистентности к защитным механизмам организма хозяина. В 46–100 % образцов ПРГШ выявляется повышенная экспрессия лиганда рецептора программируемой клеточной гибели 1 (programmed death-ligand 1, PD-L1), в связи с чем разработка методов иммунотерапии ПРГШ актуальна [1]. Клетки опухолей эффективно подавляют иммунный ответ путем активации негативных регуляторных путей, которые называются контрольными точками. С их помощью опухоли избегают обнаружения иммунной системой организма хозяина. Известны контрольные точки рецептора программируемой клеточной гибели (PD-1 – programmed cell death) и цитотоксического белка Т-лимфоцитов (CTLA-4 – cytotoxic T-lymphocyte protein-4). Рецептор поверхности клеток PD-1 экспрессируется Т-клетками при их активации и связывается

с одним из 2 лигандов: PD-L1 и PD-L2 (programmed death-ligand 2), которые вырабатываются опухолевыми клетками под воздействием цитокинов (таких, как интерферон γ). При связывании PD-L1 или PD-L2 с рецепторами PD-1 генерируется сигнал, ингибирующий активность Т-лимфоцитов. Антитела, блокирующие взаимодействие PD-L1 с PD-1 (анти-PD-1/PD-L1), обладают противоопухолевым действием в связи с активацией иммунного ответа на клетки ЗНО [6]. Хотя у многих пациентов с ПРГШ не был определен значимый ответ на анти-PD-1-терапию (до 80 % случаев) [2], согласно результатам регистрационных исследований III фазы (CheckMate 141) [7], ниволумаб уменьшал время до ухудшения качества жизни. По данным Keynote-048, у 43–85 % пациентов наблюдались комбинированные положительные результаты [8]. Были получены достоверные положительные результаты при лечении рецидивирующего и метастатического платиночувствительного ПРГШ под влиянием ингибиторов PD-1/PD-L1 [1]. В терапии рецидивирующего и метастатического ПРГШ Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) одобрило ингибиторы PD-1/PD-L1 пембролизумаб и ниволумаб, а также пембролизумаб в качестве основной терапии нерезектабельного ПРГШ [9]. Согласно результатам проведенных метаанализов, ингибиторы PD-1/PD-L1 повышают эффективность проводимой химиотерапии у больных назофарингеальной карциномой [10].

Применение анти-CTLA-4 в лечении ПРГШ сопряжено с тяжелыми осложнениями, такими как колит, диарея, гипопизит и надпочечниковая недостаточность [1]. Метаанализы исследований онкологических больных показали, что ингибиторы PD-1/PD-L1 в монотерапии и комбинации с другими противоопухолевыми препаратами достоверно повышают риск возникновения токсического поражения печени [11], иммунозависимого пневмонита [12], дисфункции щитовидной железы (особенно гипотиреоза) [13] и сыпи [14]. Совместный прием ингибиторов PD-L1/PD-1 с ингибиторами BRAF и MEK значительно повышает риск развития лихорадки, астении, миалгии, артралгии, гипотиреоза, поражения печени с изменением уровней аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы [15]. Поэтому комбинация анти-PD-L1/PD-1-терапии с химиотерапией сопряжена с развитием нежелательных осложнений, что ограничивает их применение. Например, проведенный в 2018 г. анализ эффективности терапии ПРГШ ингибитором PD-L1 пембролизумабом в сочетании с перитуморальными инъекциями экспериментальной молекулы SD-10 показал наличие ответа лишь в 15 % случаев [16]. При лечении назофарингеальной карциномы частота объективных ответов на ниволумаб составила 19 %, на JS001 – 23,3 %, на пембролизумаб – 26,3 %, на камрелизумаб – 34,1 %. Такая

невысокая частота ответов на препараты была определена во 2-й и последующих линиях, тогда как в 1-й линии частота ответов достигала 40 % [10]. В связи с этим необходим поиск новых способов иммунотерапии ЗНО, нацеленных на более специфические мишени, вовлеченные в канцерогенез.

Перспективным направлением в лечении ПРГШ может стать эпигенетическое воздействие на расположенные в геноме ретроэлементы (РЭ), роль которых в патогенезе данного типа ЗНО отмечена в ряде научных исследований [17–20]. Активация РЭ стимулирует противовирусный ответ интерферона (феномен вирусной мимикрии), вызывающего апоптоз клеток ЗНО [21]. Однако данный способ чреват возможными осложнениями, поскольку именно патологическая активация РЭ является необходимым звеном канцерогенеза ПРГШ [17–20] и других ЗНО. Получены данные о том, что патологическая экспрессия LINE-1 является также инициатором опухолевого процесса в ЗНО [22, 23]. Согласно метаанализам в тканях различных ЗНО определяется достоверная активация Alu элементов [24] и LINE-1 [25]. Крупномасштабные исследования показали инсерции РЭ в геномах 35–87 % (для отдельных типов ЗНО) образцов [26] опухолей с активацией протоонкогенов под влиянием интегрированных промоторов HERV и LINE-1 [27]. Выраженность экспрессии РЭ влияет на выживаемость пациентов с ЗНО, что говорит о значимости РЭ в механизмах прогрессирования опухолей [28]. Поэтому для комплексного противоопухолевого лечения ПРГШ наиболее перспективно селективное эпигенетическое ингибирование активности РЭ, участвующих в патогенезе опухоли.

Роль ретроэлементов в развитии плоскоклеточного рака головы и шеи

Ретроэлементы относятся к классу транспозонов, перемещающихся в пределах генома хозяина с помощью обратной транскрипции собственных РНК и интеграции образованной комплементарной ДНК (кДНК) в новые локусы. Автономные РЭ кодируют собственные обратную транскриптазу и интегразу. К ним относятся содержащие длинные диспергированные повторы (LTR), эндогенные ретровирусы (ERV) и не содержащие LTR длинные диспергированные повторы (LINE). Неавтономные РЭ включают короткие диспергированные повторы (SINE), в том числе наиболее распространенные Alu элементы, а также комплексные SVA (SINE-R, VNTR, Alu) [29]. Транспозоны занимают более 2/3 всех последовательностей ДНК генома человека [30], выполняя важнейшую роль в управлении экспрессией генов за счет дис-, трансрегуляции и воздействия на эпигенетические факторы, к которым относятся метилирование ДНК, модификации гистонов и РНК-интерференция некодирующими РНК [29].

Для ПРГШ характерны сложные хромосомные аберрации, высокая частота встречаемости (58 %) транслокаций плеч и формирование изохромосом в результате нелегитимной рекомбинации в центромерных или перицентромерных участках. Большую роль в этих процессах играет эпигенетическое нарушение – глобальное гипометилирование LINE-1, ведущее к центромерной нестабильности [18]. Снижение уровня метилирования LINE-1 было выявлено как в тканях самого ПРГШ, так и в его метастазах [17]. Анализ культур моноцитов периферической крови больных ПРГШ показал гиперпродукцию ERV и значительное снижение уровня метилирования LINE-1 (маркер их активации) по сравнению с моноцитами здоровых людей [19].

Исследование геномов клеток ПРГШ продемонстрировало наличие частых точек разрывов на 3-й, 6-й, 8-й, 14-й и X-хромосомах в локусах расположения LINE и SINE, что свидетельствует о роли РЭ в данных мутациях [20]. Иммуногистохимическое исследование совместно с вестерн-блоттингом с использованием антител против продуктов открытых рамок считывания (ORF) LINE-1 (L1ORF1p и L1ORF2p) показало выраженную активность LINE-1 в тканях опухолей ПРГШ [31]. В двух независимых исследованиях больных ПРГШ [32, 33] была выявлена ассоциация гипометилирования LINE-1 с худшим прогнозом.

Инактивация метилтрансфераз, наблюдаемая при ПРГШ и ведущая к глобальному деметилированию геномов клеток опухолей [34], может быть обусловлена вторичным эффектом, связанным с инициирующим влиянием первично активированных РЭ в тканях опухоли [22, 23], в результате чего стимулируется также транскрипция произошедших от РЭ микроРНК [35], которые оказывают регуляторное воздействие на эпигенетические факторы. К таким микроРНК относятся miR-194 и miR-148 (их мишенями являются ДНК-метилтрансферазы (ДМТ)); miR-212 и miR-132 (мишень – ДМТ MECP2); miR-181, miR-199, miR-204 (мишень – деацетилаза гистонов (ДАГ) SIRT1); miR-101 (мишень – метилтрансфераза гистонов (МТГ) EZH2); miR-140 (мишень – ДАГ HDAC4); miR-342 (мишень – деметилаза гистонов (ДМГ) JMJD) [36]. Следует отметить, что miR-342, уровень которой повышается при ПРГШ [37], в эволюции произошла от РЭ SINE [38–41], что свидетельствует о первичной роли активации РЭ в глобальном деметилировании генома при ПРГШ.

Эпигенетическая регуляция ретрозлементов в противоопухолевой терапии

В методе вирусной мимикрии используется запуск противоопухолевого интерферонового ответа двуцепочечными РНК (дцРНК), образованными из искусственно активированных РЭ в тканях ЗНО [21]. Поскольку образование 5-метилцитозина ассоциировано с гетеро-

хроматизацией и транскрипционной репрессией [42], с этой целью можно использовать ингибиторы ДМТ, которые снимают репрессивные метки в локусах РЭ и способствуют их экспрессии. В результате действия интерферона запускается апоптоз клеток ЗНО. В качестве сенсоров дцРНК могут служить митохондриальные антивирусные сигнальные белки MAVS и толл-подобные рецепторы TLR3 [43]. Продукты транскрипции HERV распознаются также Т-киллерами, которые уничтожают клетки ЗНО [44], что может быть использовано для ДНК-вакцинации на основе аденовирусного или других векторов [45].

Для вирусной мимикрии могут применяться ингибиторы ДМТ 5-аза-2-деоксицитидин (5-AZA) и 5-азациитидин (5AC), которые впервые в клинической практике были использованы еще в 1979 г. при лечении миелолейкоза [46]. В 2015 г. в доклинических исследованиях на клетках рака молочной железы [43] и колоректального рака [47] был описан феномен вирусной мимикрии под влиянием AZA. Клинические исследования, проведенные в 2017 г., показали эффективность нуклеозидного ингибитора ДМТ гуадецитабина (SGI-110) у больных острым миелобластным лейкозом [48].

Для активации РЭ в вирусной мимикрии можно воздействовать на ферменты модификации гистонов. Так, таземостат ингибирует МТГ EZH, которая устанавливает метки метилирования лизина 27 гистона H3 (H3K27me). Эффективность таземостата в клинических исследованиях при лечении мезотелиомы, эпителиоидной саркомы и крупноклеточной В-клеточной лимфомы [49] стала основой для применения ингибиторов EZH2 в лечении резистентного к химиотерапии рака молочной железы [50], а также рака простаты (в комбинации с анти-PD-1-терапией) [51]. Наиболее эффективна комбинация ингибиторов ДМТ и ДАГ. В эксперименте на мышах с немелкоклеточным раком легкого такой метод способствовал усилению антигенной презентации за счет образования дцРНК со стимуляцией интерферона 1-го типа. При этом наблюдались активация CCL5 (хемоаттрактант Т-клеток) и подавление онкогена MYC. В результате опухоли становились репрезентативными для иммунного ответа с их инфильтрацией Т-киллерами [52]. Сходные результаты получены на мышах с эпителиальным раком яичника, особенно в сочетании с анти-PD-1-терапией [53]. В терапии острого миелобластного лейкоза используются ингибиторы МТГ SETDB1, которая рекрутируется с помощью KAP1 или комплекса сайленсинга HUSH (human silencing hub) в области расположения РЭ [54]. Ингибиторы МТГ G9a оказались эффективными в отношении клеток рака яичника [55]. Мишенью для вирусной мимикрии в противоопухолевой терапии может стать МТГ SUV39H1, которая рекрутируется с помощью FBXO44 в локусы РЭ [56].

Перспективы вирусной мимикрии плоскоклеточного рака головы и шеи

Эффективность ингибиторов МТГ, воздействующих на EZH2 в лечении различных ЗНО [49–51], предполагает использование данного подхода в терапии ПРГШ. В экспериментах на моделях мышей комбинация ингибиторов EZH2 и PD-1 для лечения ПРГШ, резистентных к лечению блокаторами контрольной точки, вызывала подавление опухолевой прогрессии [57]. В методе вирусной мимикрии ингибирование ДМТ может влиять на экспрессию не только РЭ, но и различных генов, что отражается на их механизмах патогенеза ЗНО. Так, при исследовании противоопухолевых свойств прокаина, ингибитора ДМТ, была выявлена активация под его влиянием гена *PAX9*, что способствовало дифференцировке клеток карциномы полости рта с их последующим апоптозом [58]. Ингибиторы ДМТ могут также деметилировать промоторные области генов-супрессоров опухолей, которые при ПРГШ гиперметилированы (*MGMT*, *MLH1*, *RASSF1A*), что также оказывает дополнительный противоопухолевый эффект [59].

В плоскоклеточных карциномах часто обнаруживается инактивация МТГ NSD1 (образует метки на H3K36), которая, несмотря на стимуляцию экспрессии РЭ, снижает иммунную инфильтрацию опухоли, что было подтверждено на моделях мышей с ПРГШ. Данный неожиданный эффект связан с тем, что потеря NSD1 приводит к сайленсингу генов врожденного иммунитета, в том числе рецептора интерферона 3-го типа (*IFNLR1*), за счет истощения диметилирования H3K36me2 и усиления триметилирования H3K27me3. При этом истощение EZH2 восстанавливает иммунную инфильтрацию и нарушает рост NSD1-мутантных опухолей [34]. Обнаруженные особенности свидетельствуют о необходимости дифференцированного подхода к вирусной мимикрии с выбором специфических ДМТ и МТГ в качестве мишеней. Еще одним путем коррекции иммунотерапии ПРГШ может стать использование специфических генов, способных рекрутировать ДМТ в локусы расположения участвующих в патогенезе опухоли РЭ, вызывая их сайленсинг, а также для активации наиболее иммуногенных РЭ, не вовлеченных в канцерогенез. В качестве генов могут быть предложены микроРНК, комплементарные специфическим РЭ, что обусловлено их эволюционным родством.

В ряде публикаций, начиная с 2008 г., представлены данные о происхождении генов микроРНК от РЭ [35, 38–41, 60]. Имеется также онлайн-ресурс OncoMIR, в котором хранятся данные об участвующих в патогенезе специфических ЗНО микроРНК [37]. Анализ этого ресурса и научной литературы позволил выявить 31 происходящую от РЭ микроРНК (см. таблицу), 8 из которых (miR-211, -374a, -378a, -487b, -495, -582, -887, -95) проявляют онкосупрессорную активность и могли бы

Происходящие от транспозонов микроРНК и их участие в развитии плоскоклеточного рака головы и шеи

Transposon-derived miRNAs and their involvement in head and neck squamous cell carcinoma pathogenesis

микроРНК miRNA	Транспозон, источник микроРНК Transposon, a miRNA source	Изменение экспрессии микроРНК (↑ – повышение; ↓ – снижение) [37] miRNA expression change (↑ – increase; ↓ – decrease) [37]
miR-1249	LINE/L2 [38–40]	↑
miR-1269a	LTR/ERV1 [38–40]	↑
miR-151a	LINE/L2 [38, 39, 41, 60]	↑
miR-1911	LTR/Gypsy [39, 40]	↑
miR-211	LINE/L2 [35]	↓
miR-224	DNA-TE/MER135 [39–41]	↑
miR-2355	LINE/RTE-BovB [39–41]	↑
miR-28	LINE/L2 [38, 39, 41, 60]	↑
miR-31	LINE/L2 [35]	↑
miR-3144	LINE/L1 [39–41]	↑
miR-3200	ERV-L [38–40]	↑
miR-335	SINE/MIR [39–41]	↑
miR-342	SINE/tRNA-RTE [38–41]	↑
miR-374a	LINE/L2 [39–41]	↓
miR-374b	LINE/L2 [39, 60]	↑
miR-378a	SINE/MIR [39, 41, 60]	↓
miR-3934	SINE/MIR [38–40]	↑
miR-421	LINE/L2 [38, 39, 41, 60]	↑
miR-450b	LINE/L1 [38–41]	↑
miR-487b	SINE/MIR [39, 40]	↓
miR-495	ERV-L/MaLR [35]	↓
miR-511	LINE/L1 [35]	↑
miR-576	LINE/L1 [39, 60]	↑
miR-577	LINE/L2 [39, 40]	↑
miR-582	LINE/CR1 [38, 39, 60]	↓
miR-584	DNA-TE/hAT-Blackjack [38, 39, 60]	↑
miR-652	DNA/hAT-Tip100 [38, 39, 41, 60].	↑
miR-708	LINE/L2 [38, 40]	↑
miR-769	LINE/CR1 [35]	↑
miR-887	LINE/L2 [39, 40]	↓
miR-95	LINE/L2 [39, 41, 60]	↓

служить в качестве гидов для сайленсинга вовлеченных в канцерогенез ПРГШ РЭ. Поскольку 23 из этих микроРНК (miR-1249, -1269a, -151a, -1911, -224, -2355, -28, -31, -3144, -3200, -335, -342, -374b, -3934, -421, -450b, -511, -576, -577, -584, -652, -708, -769) онкогенные (повышается экспрессия в тканях опухолей), в качестве инструментов для их ингибирования могут быть использованы антисмысловые олигонуклеотиды — последовательности РНК длиной 12–25 нуклеотидов, которые подавляют экспрессию генов путем связывания с клеточными матричными (мРНК), а также микроРНК и длинными некодирующими РНК (днРНК) [61]. Кроме того, сами микроРНК можно использовать для сайленсинга специфических РЭ в геноме благодаря феномену РНК-направленного метилирования ДНК [62].

Способностью к селективной регуляции вовлеченных в патогенез ПРГШ генов с одновременным стимулированием РЭ обладают некоторые препараты, как указывалось выше (стимуляция PAX9 [58] и генов-супрессоров опухолей [59]). Ингибитор ДМТ азатидин помимо активации РЭ для вирусной мимикрии ингибирует экспрессию теломеразы в клетках ПРГШ. За счет этого повышается противоопухолевая активность азатидина в отношении ПРГШ, поскольку активация теломеразы необходима для бесконтрольного деления опухолевых клеток [63]. Перспективен поиск препаратов с подобными механизмами действия. Помимо микроРНК в качестве гидов в иммунотерапии ПРГШ можно использовать днРНК, гены которых в эволюции произошли от РЭ [64] и участвуют в канцерогенезе. Так, возникающая в эволюции от HERV днРНК TROJAN используется в механизмах прогрессирования трижды негативного рака молочной железы [65]. HERV оказались источниками участвующих в канцерогенезе днРНК HCP5 [66], PRLH1 [67] и lncMER52A [68]. Более того, специфические днРНК являются гидами для модификации гистонов (ANRASSF1, ANRIL, BORDERLINE, Kcnq1ot1, NeST, PINT) и метилирования ДНК (Aim, ecCEBP, H19, Kcnq1ot1, PAPAS, pRNA, PTENpa1-AS, TARID, Xist) [69], что позволяет предположить их использование для эпигенетического воздействия на активность РЭ в противоопухолевой терапии ПРГШ.

Перспективы ингибирования ретроэлементов в лечении опухолей

Необходимо учесть, что метод вирусной мимикрии может иметь негативные последствия, так как активация РЭ является иницирующим [22, 23] и поддерживающим канцерогенез ПРГШ [17–20] событием. Поэтому в противоопухолевой терапии в отношении РЭ иногда применяют диаметрально противоположную вирусной мимикрии стратегию, направленную на подавление экспрессии РЭ. Для этого ингибируют ДМГ,

такие как KDM1A (подавляет экспрессию HERV и гены, содержащие LTR в своих промоторах, за счет деметилирования H3K9 и усиления ацетилирования H3K27 и метилирования H3K4 [70]). В различных типах опухолей определяется также повышение уровней представителей подсемейств ДМГ KDM5A/B/C/D семейства JARID1, которое деметилюет H3K4me2 и H3K4me3. К их селективным ингибиторам относятся CPI-455 и 1,7-нафтиридины, эффективные в отношении устойчивых к химиотерапии ЗНО [71].

Для предотвращения инсерций активированных РЭ в новые локусы генома в комплексной противоопухолевой терапии целесообразно применять ингибиторы обратной транскриптазы (ОТ), которые могут потенцировать действие ингибиторов иммунных контрольных точек при ПРГШ за счет подавления экспрессии ОТ теломеразы [72]. В клинических исследованиях использование нуклеозидных ингибиторов ОТ показало достоверную эффективность при колоректальном раке. Помимо устранения геномной нестабильности, вызванной РЭ, они индуцировали повреждение ДНК и интерфероновый ответ на ЗНО [23]. Противоопухолевая эффективность нуклеозидных ингибиторов ОТ определена в отношении гормонрезистентного рака простаты [22]. На линии клеток рака молочной железы использование нуклеозидных ингибиторов ОТ абакавира и ставудина показало значительное увеличение количества и скорости гибели клеток, ингибирование их миграционной способности, особенно в комбинации с паклитакселом [73]. Проведенные метаанализы продемонстрировали также снижение риска развития гепатоцеллюлярной карциномы у больных хроническим вирусным гепатитом В, принимающих нуклеозидный ингибитор ОТ тенофовир [74]. К нуклеозидным ингибиторам ОТ относится эфавиренз, который показал свою противоопухолевую эффективность на клетках рака поджелудочной железы [75]. Этравирин, вызывающий деградацию AGR2 (белок эндоплазматической сети, секретлируемый опухолевым микроокружением), *in vitro* подавлял пролиферацию, миграцию и инвазию опухолевых клеток. На моделях мышей комбинация паклитаксела с этравиринном более эффективно ингибировала прогрессирование рака яичника [76]. Поскольку активация РЭ играет роль в канцерогенезе ПРГШ [17–20], применение ингибиторов ОТ, особенно в комплексе с методом вирусной мимикрии и использованием микроРНК и антисмысловых олигонуклеотидов в качестве гидов для таргетного воздействия на специфические РЭ, наиболее перспективно.

Заключение

Анти-PD-1/PD-L1-терапия вызывает объективный ответ в среднем менее чем в 1/4 случаев ПРГШ, в связи с чем необходим поиск новых более эффективных путей иммунотерапии. В качестве мишеней при этом

могут служить РЭ и их эволюционные производные (микроРНК и днРНК). Поскольку активация РЭ является звеном патогенеза ЗНО, ингибирование РЭ и их ферментов перспективно в качестве одного из компонентов противоопухолевой терапии. Кроме того, ингибиторы ОТ способны усиливать эффект ингибиторов PD-1/PD-L1. Перспективен метод вирусной мимикрии, в котором противоопухолевый ответ стимулируется с помощью активации экспрессии РЭ путем

воздействия на эпигенетические факторы. Для селективной регуляции РЭ в данном методе нами предложено использовать происходящие от транспозонов микроРНК, обладающие онкогенными и онкосупрессорными свойствами. Анализ научной литературы позволил выявить произошедшие от транспозонов и вовлеченные в патогенез ПРГШ микроРНК, которые могут быть применены для эпигенетической иммуно-терапии данного ЗНО.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Yokota T, Homma A., Kiyota N. et al. Immunotherapy for squamous cell carcinoma of the head and neck. *Jpn J Clin Oncol* 2020;50(10):1089–96. DOI: 10.1093/jjco/hyaa139
2. Zhou L., Xu N., Shibata H. et al. Epigenetic modulation of immunotherapy and implications in head and neck cancer. *Cancer Metastasis Rev* 2021;40(1):141–52. DOI: 10.1007/s10555-020-09944-0
3. McDermott J.D., Bowles D.W. Epidemiology of head and neck squamous cell carcinomas: impact on staging and prevention strategies. *Curr Treat Options Oncol* 2019;20(5):43. DOI: 10.1007/s11864-019-0650-5
4. Пхешхова Б.Г., Мудунов А.М., Азизян Р.И. и др. Оценка распространенности ВПЧ-положительного плоскоклеточного рака ротоглотки на примере отдельной выборки в Российской Федерации. *Опухоли головы и шеи* 2022;12(1):72–8. DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-1-72-78
Pkhashkhova B.G., Mudunov A.M., Azizyan R.I. et al. Estimation of the prevalence of HPV-positive squamous cell carcinoma of the oropharynx on the example of a separate sample in the Russian Federation. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2022;12(1):72–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-1-72-78
5. Злокачественные новообразования в России в 2020 году: заболеваемость и смертность. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. 252 с. *Malignant neoplasms in Russia in 2020: morbidity and mortality*. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute – branch of the Federal State Budgetary Institution “NMIC of Radiology” of the Ministry of Health of Russia, 2021. 252 p. (In Russ.).
6. Chen D.S., Mellman I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point. *Nature* 2017;541(7637):321–30. DOI: 10.1038/nature21349
7. Harrington K.J., Ferris R.L., Blumenschein G. Jr. et al. Nivolumab versus standard, single-agent therapy of investigator's choice in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (CheckMate 141): health-related quality-of-life results from a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(8):1104–15. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30421-7
8. 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
9. Johnson D.E., Burtneß B., Leemans C.R. et al. Head and neck squamous cell carcinoma. *Nat Rev Dis Primers* 2020;6(1):92. DOI: 10.1038/s41572-020-00224-3
10. Lv J.W., Li J.Y., Luo L.N. et al. Comparative safety and efficacy of anti-PD-1 monotherapy, chemotherapy alone, and their combination therapy in advanced nasopharyngeal carcinoma: findings from recent advances in landmark trials. *J Immunother Cancer* 2019;7(1):159. DOI: 10.1186/s40425-019-0636-7
11. Zhang X., Ran Y., Wang K. et al. Incidence and risk of hepatic toxicities with PD-1 inhibitors in cancer patients: a meta-analysis. *Drug Des Devel Ther* 2016;10:3153–61. DOI: 10.2147/DDDT.S115493
12. Xu D., Liu H., Xiang M. et al. The relationship between pneumonitis and programmed cell death-1/programmed cell death ligand 1 inhibitors among cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2020;99(41):e22567. DOI: 10.1097/MD.00000000000022567
13. Tian Y., Li R., Liu Y. et al. The risk of immune-related thyroid dysfunction induced by PD-1/PD-L1 inhibitors in cancer patients: an updated systematic review and meta-analysis. *Front Oncol* 2021;11:667650. DOI: 10.3389/fonc.2021.667650
14. Tian Y., Zhang C., Dang Q. et al. Risk of rash in PD-1 or PD-L1-related cancer clinical trials: a systematic review and meta-analysis. *J Oncol* 2022;2022:4976032. DOI: 10.1155/2022/4976032
15. Liu Y., Zhang X., Wang G., Cui X. Triple combination therapy with PD-1/PD-L1, BRAF, and MEK inhibitor for stage III–IV melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Front Oncol* 2021;11:693655. DOI: 10.3389/fonc.2021.693655
16. Cohen E., Bishnoi S., Laux D.E. et al. Abstract CT098: phase Ib/II, open label, multicenter study of intratumoral SD-101 in combination with pembrolizumab in anti-PD-1 treatment naïve patients with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). *Cancer Res* 2018;78(13):CT098. DOI: 10.1158/1538-7445.AM2018-CT098
17. Kitrumthorn N., Keelawat S., Rattanatanayong P., Mutirangura A. LINE-1 and Alu methylation patterns in lymph node metastases of head and neck cancers. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012;13(9):4469–75. DOI: 10.7314/apjcp.2012.13.9.4469
18. Martinez J.G., Perez-Escuredo J., Castro-Santos P. et al. Hypomethylation of LINE-1, and not centromeric SAT- α , is associated with centromeric instability in head and neck squamous cell carcinoma. *Cell Oncol (Dordr)* 2012;35(4):259–67. DOI: 10.1007/s13402-012-0085-5
19. Arayataweegool A., Srisuttee R., Mahattanasakul P. et al. Head and neck squamous cell carcinoma drives long interspersed element-1 hypomethylation in the peripheral blood mononuclear cells. *Oral Dis* 2019;25(1):64–72. DOI: 10.1111/odi.12944
20. Ribeiro I.P., Carreira I.M., Esteves L. et al. Chromosomal breakpoints in a cohort of head and neck squamous cell carcinoma patients. *Genomics* 2020;112(1):297–303. DOI: 10.1016/j.ygeno.2019.02.009
21. Chen R., Ishak C.A., De Carvalho D.D. Endogenous retroelements and the viral mimicry response in cancer therapy and cellular

- homeostasis. *Cancer Discov* 2021;11(11):2707–25. DOI: 10.1158/2159-8290
22. Sciamanna I., Sinibaldi-Vallebona P., Serafino A., Spadafora C. LINE-1-encoded reverse Transcriptase as a target in cancer therapy. *Front Biosci (Landmark Ed)* 2018;23(7):1360–9. DOI: 10.2741/4648
23. Rajurkar M., Parikh A.R., Solovyov A. et al. Reverse Transcriptase inhibition disrupts repeat element life cycle in colorectal cancer. *Cancer Discov* 2022;12(6):1462–81. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-21-1117
24. Ye D., Jiang D., Zhang X., Mao Y. Alu methylation and risk of cancer: a meta-analysis. *Am J Med Sci* 2020;359(5):271–80. DOI: 10.1016/j.amjms.2020.03.002
25. Barchitta M., Quattrocchi A., Maugeri A. et al. LINE-1 hypomethylation in blood and tissue samples as an epigenetic marker for cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014;9(10):e109478. DOI: 10.1371/journal.pone.0109478
26. Rodriguez-Martin B., Alvarez E.G., Baez-Ortega A. et al. Pan-cancer analysis of whole genomes identifies driver rearrangements promoted by LINE-1 retrotransposition. *Nat Genet* 2020;52:306–19. DOI: 10.1038/s41588-019-0562-0
27. Jang H.S., Shah N.M., Du A.Y. et al. Transposable elements drive widespread expression of oncogenes in human cancer. *Nat Genet* 2019;51:611–7.
28. Ye D., Jiang D., Li Y. et al. The role of LINE-1 methylation in predicting survival among colorectal cancer patients: a meta-analysis. *Int J Clin Oncol* 2017;22(4):749–57. DOI: 10.1007/s10147-017-1106-1
29. Мустафин Р.Н. Влияние ретроэлементов на онкогены и онко-супрессоры в канцерогенезе. *Современная онкология* 2021;23(4):666–73. DOI: 10.26442/18151434.2021.4.201199
- Mustafin R.N. Influence of retroelements on oncogenes and oncosuppressors in carcinogenesis. *Sovremennaya onkologiya = Modern Oncology* 2021;23(4):666–73. (In Russ.). DOI: 10.26442/18151434.2021.4.201199
30. De Koning A.P., Gu W., Castoe T.A. et al. Repetitive elements may comprise over two-thirds of the human genome. *PLoS Genetics* 2011;7(12):e1002384. DOI: 10.1371/journal.pgen.1002384
31. Mukherjee K., Sur D., Singh A. Robust expression of LINE-1 retrotransposon encoded proteins in oral squamous cell carcinoma. *BMC Cancer* 2021;21(1):628. DOI: 10.1186/s12885-021-08174-z
32. Furlan C., Polesel J., Barzan L. et al. Prognostic significance of LINE-1 hypomethylation in oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Clin Epigenetics* 2017;9:58. DOI: 10.1186/s13148-017-0357-z
33. Casarotto M., Lupato V., Giurato G. et al. LINE-1 hypomethylation is associated with poor outcomes in locoregionally advanced oropharyngeal cancer. *Clin Epigenetics* 2022;14(1):171. DOI: 10.1186/s13148-022-01386-5
34. Li Y., Goldberg E.M., Chen X. et al. Histone methylation antagonism drives tumor immune evasion in squamous cell carcinomas. *Mol Cell* 2022;82(20):3901–18.e7. DOI: 10.1016/j.molcel.2022.09.007
35. Wei G., Qin S., Li W. et al. MDTE DB: a database for microRNAs derived from Transposable element. *IEEE/ACM Trans Comput Biol Bioinform* 2016;13(6):1155–60. DOI: 10.1109/TCBB.2015.2511767
36. Samantarrai D., Dash S., Chhetri B. et al. Genomic and epigenomic cross-talks in the regulatory landscape of miRNAs in breast cancer. *Mol Cancer Res* 2013;11(4):315–28. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-12-0649
37. Wong N.W., Chen Y., Chen S. et al. OncomiR: and online resource for exploring pan-cancer microRNA dysregulation. *Bioinformatics* 2018;34(4):713–5. DOI: 10.1093/bioinformatics/btx627
38. Filshtein T.J., Mackenzie C.O., Dale M.D. et al. Orbid: origin-based identification of microRNA targets. *Mobile Genetic Elements* 2012;2:184–92.
39. Tempel S., Pollet N., Tahiri F. ncRNAclassifier: a tool for detection and classification of transposable element sequences in RNA hairpins. *BMC Bioinformatics* 2012;13:246–58. DOI: 10.1186/1471-2105-13-246
40. Qin S., Jin P., Zhou X. et al. The role of transposable elements in the origin and evolution of microRNAs in human. *PLoS One* 2015;10:e0131365.
41. Lee H.E., Huh J.W. et al. Bioinformatics analysis of evolution and human disease related transposable element-derived microRNAs. *Life (Basel)* 2020;10:95.
42. Mehdipour P., Marhon S.A., Ettayebi I. et al. Epigenetic therapy induces transcription of inverted SINEs and ADAR1 dependency. *Nature* 2020;471:169–73. DOI: 10.1038/s41586-021-03329-1
43. Chiappinelli K.B., Strissel P.L., Desrichard A. et al. Inhibiting DNA methylation causes an interferon response in cancer via dsRNA including endogenous retroviruses. *Cell* 2015;162(5):974–86. DOI: 10.1016/j.cell.2015.07.011
44. Attermann A.S., Bjerregaard A.M., Saini S.K. et al. Human endogenous retroviruses and their implication for immunotherapeutics of cancer. *Ann Oncol* 2018;29(11):2183–91. DOI: 10.1093/annonc/mdy413
45. Bermejo A.V., Ragonnaud E., Daradoumis J., Holst P. Cancer associated endogenous retroviruses: ideal immune target for adenovirus-based immunotherapy. *Int J Mol Sci* 2020;21(14):4843. DOI: 10.3390/ijms21144843
46. Von Hoff D.D., Schilsky R., Reichert C.M. et al. Toxic effects of cis-dichlorodiammineplatinum (II) in man. *Cancer Treat Rep* 1979;63(9–10):1527–31.
47. Roulois D., Loo Yau H., Singhanian R. et al. DNA-demethylating agents target colorectal cancer cells by inducing viral mimicry by endogenous transcripts. *Cell* 2015;162(5):961–73. DOI: 10.1016/j.cell.2015.07.056
48. Kantarjian H.M., Roboz G.J., Kropf P.L. et al. Guadecitabine (SGI-110) in treatment-naïve patients with acute myeloid leukaemia: phase 2 results from a multicentre, randomised, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(10):1317–26. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30576-4
49. Hoy S.M. Tazemetostat: first approval. *Drugs* 2020;80:513–21. DOI: 10.1007/s40265-020-01288-x
50. Deblais G., Tonekaboni S.M., Grillo G. et al. Epigenetic switch-induced viral mimicry evasion in chemotherapy-resistant breast cancer. *Cancer Discov* 2020;10:1312–29.
51. Morel K.L., Sheahan A.V., Burkhart D.L. et al. EZH2 inhibition activates a dsRNA-STING-interferon stress axis that potentiates response to PD-1 checkpoint blockade in prostate cancer. *Nat Cancer* 2021;2(4):444–56. DOI: 10.1038/s43018-021-00185-w
52. Topper M.J., Vaz M., Chiappinelli K.B. et al. Epigenetic therapy ties MYC depletion to reversing immune evasion and treating lung cancer. *Cell* 2017;171:1284–300.
53. Stone M.L., Chiappinelli K.B., Li H. et al. Epigenetic therapy activates type I interferon signaling in murine ovarian cancer to reduce immunosuppression and tumor burden. *Proc Natl Acad Sci USA* 2017;114:E10981–90. DOI: 10.1073/pnas.1712514114
54. Monaghan L., Massett M.E., Bunschoten R.P. et al. The emerging role of H3K9me3 as a potential therapeutic target in acute myeloid leukemia. *Front Oncol* 2019;9:705. DOI: 10.3389/fonc.2019.00705
55. Liu M., Thomas S.L., DeWitt A.K. et al. Dual inhibition of DNA and histone methyltransferases increases viral mimicry in ovarian cancer cells. *Cancer Res* 2018;78:5754–66.
56. Shen J.Z., Qiu Z., Wu Q. et al. FBXO44 promotes DNA replication-coupled repetitive element silencing in cancer cells. *Cell* 2021;184:352–69. DOI: 10.1016/j.cell.2020.11.042
57. Zhou L., Mudianto T., Ma X. et al. Targeting EZH2 enhances antigen presentation, antitumor immunity, and circumvents anti-PD-1 resistance in head and neck cancer. *Clin Cancer Res* 2020;26(1):290–300.
58. Bhol C.S., Mishra S.R., Patil S. et al. PAX9 reactivation by inhibiting DNA methyltransferase triggers antitumor effect in oral squamous cell carcinoma. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2022;1868(9):166428. DOI: 10.1016/j.bbdis.2022.166428
59. Koutsimpelas D., Pongsapich W., Heinrich U. et al. Promoter methylation of MGMT, MLH1 and RASSF1A tumor suppressor genes in head and neck squamous cell carcinoma: pharmacological

- genome demethylation reduces proliferation of head and neck squamous carcinoma cells. *Oncol Rep* 2012;27(4):1135–41. DOI: 10.3892/or.2012.1624
60. Piriyaopongsa J., Marino-Ramirez L., Jordan I.K. Origin and evolution of human microRNAs from transposable elements. *Genetics* 2007;176:1323–37.
 61. Quemener A.M., Bachelot L., Forestier A. et al. The powerful world of antisense oligonucleotides: From bench to bedside. *Wiley Interdiscip Rev RNA* 2020;11(5):e1594. DOI: 10.1002/wrna.1594
 62. Watcharanurak P., Mutirangura A. Human RNA-directed DNA-methylation methylates high-mobility group box 1 protein-produced DNA gaps. *Epigenomics* 2022;14(12):741–56.
 63. Atri S., Nasoohi N., Hodjat M. Azacitidine, as a DNMT inhibitor decreases hTERT gene expression and telomerase activity more effective compared with HDAC inhibitor in human head and neck squamous cell carcinoma cell lines. *Curr Mol Pharmacol* 2021;14(1):60–7. DOI: 10.2174/1874467213666200512080122
 64. Johnson R., Guigo R. The RIDL hypothesis: transposable elements as functional domains of long noncoding RNAs. *RNA* 2014;20:959–76.
 65. Jin X., Xu X.E., Jiang Y.Z. et al. The endogenous retrovirus-derived long noncoding RNA TROJAN promotes triple-negative breast cancer progression via ZMYND8 degradation. *Sci Adv* 2019;5(3):eaat9820. DOI: 10.1126/sciadv.aat9820
 66. Kulski J.K. Long noncoding RNA HCP5, a hybrid HLA class I endogenous retroviral gene: structure, expression, and disease associations. *Cells* 2019;8(5):480. DOI: 10.3390/cells8050480
 67. Deng B., Xu W., Wang Z. et al. An LTR retrotransposon-derived lncRNA interacts with RNF169 to promote homologous recombination. *EMBO Rep* 2019;20(11):e47650. DOI: 10.15252/embr.201847650
 68. Wu Y., Zhao Y., Huan L. et al. An LTR retrotransposon-derived long noncoding RNA lncMER52A promotes hepatocellular carcinoma progression by binding p120-Catenin. *Cancer Res* 2020;80(5):976–87. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-19-2115
 69. Grammatikakis I., Panda A.C., Abdelmohsen K., Gorospe M. Long noncoding RNAs (lncRNAs) and the molecular hallmarks of aging. *Aging (Albany NY)* 2014;6:992–1009.
 70. Macfarlan T.S., Gifford W.D., Agarwal S. et al. Endogenous retroviruses and neighboring genes are coordinately repressed by LSD1/KDM1A. *Genes Dev* 2011;25:594–607. DOI: 10.1101/gad.2008511
 71. Harmeyer K.M., Facompre N.D., Herlyn M., Basu D. JARID1 histone demethylases: emerging targets in cancer. *Trends Cancer* 2017;3:713–25.
 72. Bao H., Bai T., Takata K. et al. High expression of carcinoembryonic antigen and telomerase reverse transcriptase in circulating tumor cells is associated with poor clinical response to the immune checkpoint inhibitor nivolumab. *Oncol Lett* 2018;15(3):3061–7. DOI: 10.3892/ol.2017.7671
 73. Sekeroglu Z.A., Sekeroglu V., Kucuk N. Effects of reverse transcriptase inhibitors on proliferation, apoptosis, and migration in breast carcinoma cells. *Int J Toxicol* 2021;40(1):52–61. DOI: 10.1177/1091581820961498
 74. Choi W.M., Choi J., Lim Y.S. Effects of tenofovir vs entecavir on risk of hepatocellular carcinoma in patients with chronic HBV infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021;19(2):246–58.e9. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.05.008
 75. Hecht M., Erber S., Harrer T. et al. Efavirenz has the highest anti-proliferative effect of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors against pancreatic cancer cells. *PLoS One* 2015;10(6):e0130277. DOI: 10.1371/journal.pone.0130277
 76. Ly T.T.G., Yun J., Ha J. et al. Inhibitory effect of etravirine, a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, via anterior gradient protein 2 homolog degradation against ovarian cancer metastasis. *Int J Mol Sci* 2022;23(2):944. DOI: 10.3390/ijms23020944

ORCID автора / ORCID of author

Р.Н. Мустафин / R.N. Mustafin: <https://orcid.org/0000-0002-4091-382X>

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Исследование выполнено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 15.05.2023. **Принята к публикации:** 06.06.2023.

Article submitted: 15.05.2023. **Accepted for publication:** 06.06.2023.

DOI: 10.17650/2222-1468-2023-13-2-35-43



Пембролизумаб в лечении плоскоклеточного рака головы и шеи: клинические исследования и реальная практика

Ю.В. Алымов¹, И.С. Романов^{1,2}, А.В. Игнатова^{1,3}

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

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1;

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

Контакты: Юрий Владимирович Алымов hnonco@yvalymov.ru

Рецидивный и метастатический плоскоклеточный рак головы и шеи – патология, плохо поддающаяся лечению. Медиана общей выживаемости при использовании стандартных химиотерапевтических режимов не превышает 11 мес. Одним из факторов, снижающих эффективность лечения, является частота развития тяжелых нежелательных явлений, которые при применении стандартных режимов терапии отмечаются у каждого второго пациента. Более того, даже при достижении выраженной регрессии опухоли при использовании стандартной химиотерапии эффект кратковременен. Появление иммуноонкологических препаратов, в частности пембролизумаба, способствует решению этих проблем. Клинические исследования и практическое применение данного препарата демонстрируют, что в 1-й или 2-й линии лекарственной терапии рецидивного и метастатического плоскоклеточного рака головы и шеи пембролизумаб позволяет добиться стойкого ответа на лечение, повысить показатели общей выживаемости и снизить частоту развития побочных эффектов.

Ключевые слова: иммунотерапия, лекарственное лечение, пембролизумаб, пемброриа, карцинома, голова и шея, плоскоклеточный рак

Для цитирования: Алымов Ю.В., Романов И.С., Игнатова А.В. Пембролизумаб в лечении плоскоклеточного рака головы и шеи: клинические исследования и реальная практика. Опухоли головы и шеи 2023;13(2):35–43. DOI: 10.17650/2222-1468-2023-13-2-35-43

Pembrolizumab in treatment of head and neck squamous cell carcinoma: clinical cases and real-world practice

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

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

²*Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia;*

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

Contacts: Yuri Vladimirovich Alymov hnonco@yvalymov.ru

Recurrent and metastatic head and neck squamous cell carcinoma is a hard-to-treat pathology. Median overall survival for standard chemotherapy regimens does not exceed 11 months. One of the factors decreasing treatment effectiveness frequency of severe adverse events which are observed in every 2nd patient during standard therapy regimens. Moreover, even if notable tumor regression is achieved, this effect is transient. Development of immunotherapy drugs, namely pembrolizumab, helps solve these problems. Clinical trials and real-world use of the drug show that in the 1st and 2nd therapy lines for recurrent and metastatic head and neck squamous cell carcinoma, pembrolizumab allows to achieve persistent treatment response, increase overall survival, and decrease the frequency of adverse events.

Keywords: immunotherapy, drug treatment, pembrolizumab, pembroria, carcinoma, head and neck, squamous cell carcinoma

For citation: Alymov Yu.V., Romanov I.S., Ignatova A.V. Pembrolizumab in treatment of head and neck squamous cell carcinoma: clinical cases and real-world practice. Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2023;13(2):35–43. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2023-13-2-35-43

Введение

На долю впервые выявленных злокачественных опухолей головы и шеи приходится около 6,3 % случаев всех впервые обнаруженных злокачественных новообразований. В структуре заболеваемости рак головы и шеи занимает 6-е место после рака кожи, молочной железы, легкого, ободочной кишки и предстательной железы [1].

Следует отметить, что, несмотря на существенное гистологическое разнообразие злокачественных новообразований головы и шеи, 90 % опухолей представлены плоскоклеточным раком [2, 3]. Новообразования головы и шеи чаще всего локализуются в доступных визуализации анатомических зонах, но в 50 % случаев они выявляются на запущенных стадиях (III–IV стадии). В первую очередь это связано с недостаточной образованностью и ответственностью населения, страхом перед онкологической патологией, поздней обращаемостью к врачам. После первичного лечения рецидивы заболевания зачастую оказываются нерезектабельными и отмечаются примерно у 50 % пациентов с местно-распространенными процессами [4–6]. Для данной когорты больных единственной возможной опцией является лекарственное лечение. В связи с этим анализ эффективности и безопасности существующих и новых схем лекарственной терапии, в том числе в реальной клинической практике, крайне актуален.

Лекарственное лечение рецидивного неоперабельного или метастатического плоскоклеточного рака головы и шеи

Химиотерапия и ингибитор рецепторов эпидермального фактора роста. Лечение рецидивного неоперабельного и метастатического плоскоклеточного рака головы и шеи (ПРГШ) остается значимой проблемой современной онкологии. Это связано со сложностью выбора схем лекарственной терапии данной категории больных с учетом проведенного ранее лечения, зачастую неудовлетворительным общим состоянием, обусловленным им, а также непосредственно опухолевой патологией, низкой эффективностью существующих схем лечения (на терапию отвечают примерно 1/3 пациентов) [7].

В качестве монокимиотерапии используются цисплатин, таксаны, метотрексат, фторурацил и капецитабин [8–12], а в качестве полихимиотерапии – сочетание препаратов платины и фторурацила, а также платины и таксанов. Однако, по результатам различных исследований, на фоне этого лечения медиана времени до прогрессирования составляет 3,3–3,5 мес, медиана общей выживаемости (ОВ) – 7,4–10,7 мес [13–15].

В связи с низкой эффективностью цитотоксической химиотерапии в клиническую практику был внедрен цетуксимаб, представляющий собой химерные моноклональные антитела к рецепторам эпидермального фактора роста [16]. Монотерапия цетуксимабом была изучена в 3 клинических исследованиях II фазы при платинорезистентном ПРГШ [17–19]. В 2 исследованиях цетуксимаб сочетали с препаратом платины, в 1 он использовался в монорежиме. Исходы лечения во всех 3 исследованиях оказались одинаковыми. Объективные ответы на лечение наблюдались в 10–13 % случаев, контроль над заболеванием варьировал от 46 до 55 % случаев, а медиана ОВ составила 5,2–6,1 мес. Схожесть результатов независимо от использования цетуксимаба в монорежиме или в сочетании с препаратами платины объяснялась непосредственным эффектом данного лекарственного средства, а не добавлением препаратов платины. Более того, медиана ОВ была сопоставима с этим показателем в рандомизированных исследованиях по оценке эффективности химиотерапии 1-й линии рецидивного неоперабельного и метастатического ПРГШ и была на 2,5 мес выше, чем в группе пациентов исторического контроля, получавших химиотерапевтическое лечение во 2-й линии по поводу платинорезистентного рака головы и шеи [20].

Применение цетуксимаба в составе полихимиотерапии в 1-й линии было изучено в исследовании EXTREME, включавшем 442 пациента [15]. Добавление этого препарата к химиотерапии позволило существенно увеличить медиану ОВ (в группе цитотоксической химиотерапии она составила 7,4 мес, в группе цетуксимаба – 10,1 мес; отношение рисков (ОР) 0,80; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,64–0,99; $p = 0,04$), выживаемости без прогрессирования (3,3 и 5,6 мес соответственно; ОР 0,54; $p < 0,001$) и частоту ответов (20 и 36 % соответственно; $p < 0,001$). Немаловажно, что частота возникновения тяжелых побочных эффектов III–IV степени тяжести достоверно не различалась между группами. Частота развития анемии в группе химиотерапии составила 19 %, в группе цетуксимаба с химиотерапией – 3 %, нейтропении – 23 и 22 % соответственно, тромбоцитопении – по 11 % в обеих группах.

В дальнейшем была предпринята попытка снижения токсичности схемы полихимиотерапии с цетуксимабом путем замены фторурацила на доцетаксел. В рандомизированном открытом исследовании пациенты контрольной группы с неоперабельным рецидивным или метастатическим раком головы и шеи получали цетуксимаб в сочетании с цисплатином и фторурацилом (режим EXTREME), а пациенты исследуемой

группы —цетуксимаб с цисплатином и доцетакселом (режим TPEх) [21]. Замена фторурацила на доцетаксел в действительности показала свой эффект: частота побочных эффектов IV степени тяжести в исследуемой и контрольной группах составила 34 и 50 % соответственно ($p < 0,001$). В результате в исследуемой группе 6 циклов лечения смогли завершить 73 % больных, а в контрольной группе — 53 %. Онкологическая эффективность достоверно не различалась между группами. Медиана выживаемости в исследуемой группе оказалась равной 14,5 мес против 13,4 мес в контрольной группе ($p = 0,15$); показатели 2-летней ОВ составили 28,6 и 21,0 % соответственно.

Несмотря на достигнутые успехи в снижении токсичности и повышении эффективности химиотерапевтического лечения, результаты оказались далеки от идеальных.

Иммунотерапия в лечении плоскоклеточного рака органов головы и шеи. В 2018 г. американский ученый J.P. Allison и японский исследователь Т. Honjo получили Нобелевскую премию за разработку методики иммунотерапии злокачественных опухолей. Эта методика основана на блокировании опухолевых клеток от ускользания от иммунной системы человека. Данное открытие послужило стимулом к развитию новой эры лечения злокачественных новообразований человека, в том числе ПРГШ.

Феномен ускользания опухоли от иммунного ответа объясняется гиперэкспрессией лигандов программируемой клеточной гибели 1 (programmed cell death 1, PD-1) на опухолевых клетках, которые подавляют активацию цитотоксических Т-лимфоцитов. При ПРГШ гиперэкспрессия этих лигандов встречается часто (до 80 % случаев) [22, 23]. Именно для данной контрольной точки был разработан новый класс противоопухолевых препаратов, которые получили название иммунотерапевтических. Одним из них является пембролизумаб, препятствующий взаимодействию лиганда PD-L на опухолевых клетках с рецептором PD-1 цитотоксических Т-лимфоцитов, благодаря чему происходит активация иммунного противоопухолевого ответа в организме человека.

Впервые эффективность пембролизумаба была оценена в многоцентровом рандомизированном исследовании III фазы KEYNOTE-040. В группу пембролизумаба вошли 247 пациентов, в контрольную группу — 248 пациентов, получавших метотрексат, доцетаксел или цетуксимаб в монорежиме [24]. Следует отметить, что в исследование были включены больные, которые ранее получили платиносодержащие химиотерапевтические комбинации по поводу нерезектабельных рецидивов или отдаленных метастазов ПРГШ. Таким образом, пембролизумаб использовался во 2-й и последующих линиях терапии, когда обычно ожидается менее значимый ответ по сравнению с 1-й линией химиотерапии. Этот препарат

достоверно повышал медиану ОВ до 8,4 мес по сравнению со стандартной терапией (6,9 мес) ($p = 0,016$). При экспрессии PD-L1 в опухоли более 50 % различие в медиане выживаемости возрастало еще больше (11,6 мес против 6,6 мес; $p = 0,0014$). Несмотря на отсутствие прямого сравнения, анализ данных литературы показал, что у определенной когорты пациентов эффективность пембролизумаба в монорежиме во 2-й линии была выше, чем при стандартной цитотоксической химиотерапии 1-й линии — цетуксимабом в монорежиме. Более того, апостериорный анализ продемонстрировал, что в группе больных, которые в рамках исследования были переведены на пембролизумаб в связи с прогрессированием заболевания, возникшим на фоне стандартной химиотерапии, медиана ОВ увеличивалась до 20,1 мес. Отмечались разнообразные нежелательные явления, такие как гипотиреоз, общая слабость, диарея, кожная сыпь, анемия, тошнота, мукозит, алопеция, нейтропения, пневмонит, колит, гепатит, синдром Гийена—Барре, инфузионные реакции (63 % случаев). Однако частота развития тяжелых нежелательных явлений (III степени и выше) была достоверно ниже в группе пембролизумаба (13 % против 36 %), в связи с чем большинство пациентов получали иммунотерапию в непрерывном режиме.

Снижение частоты возникновения нежелательных явлений не могло не сказаться положительно на качестве жизни пациентов в группе пембролизумаба. Так, в исследовании KEENOTE-40 проводилась оценка таких параметров, как физическая, социальная, рабочая активность, эмоциональное и когнитивное состояния, степень снижения либидо. Было установлено, что в группе пембролизумаба ухудшение качества жизни наблюдалось у 24,9 % больных, в то время как в группе стандартных режимов лечения — у 42,5 % [25].

На текущий момент доступны данные о 6-летних результатах исследования KEYNOTE-040. По прошествии времени эффект от использования пембролизумаба сохранялся: показатели ОВ были практически в 3 раза выше, чем в группе стандартной химиотерапии (6,5 % против 2,4 %). При этом в подгруппе пациентов с показателем доли опухоли (tumor proportion score, TPS) ≥ 50 % этот показатель возрастал до 8,9 %. За 6-летний период наблюдения частота развития нежелательных явлений сохраняла тенденцию, отмеченную при первичном анализе. Так, в группе пембролизумаба они отмечались гораздо реже, чем в контрольной группе (13,4 % против 36,8 %) [26].

В дальнейшем пембролизумаб был включен в терапию 1-й линии рецидивного или метастатического нерезектабельного ПРГШ. Данная рекомендация основывалась на многоцентровом клиническом исследовании III фазы (KEYNOTE-048) с участием 882 пациентов [27]. В его рамках 301 больной получил пембролизумаб в монорежиме, 281 — в сочетании

с химиотерапией (цисплатин/карбоплатин с фторурацилом) и 300 – химиотерапию по схеме EXTREME (цетуксимаб с цисплатином/карбоплатином и фторурацилом). При анализе данных было установлено, что использование пембролизумаба в монорежиме повышало показатель ОБ по сравнению со схемой EXTREME в группе пациентов с комбинированным показателем позитивности (Combined Positive Score, CPS – количество окрашенных PD-L1-клеток (опухолевых и лимфоидных) по отношению к общему числу жизнеспособных опухолевых клеток, умноженное на 100) ≥ 20 (медиана выживаемости 14,9 мес против 10,7 мес; ОР 0,61; 95 % ДИ 0,45–0,83; $p = 0,0007$) и в группе больных с CPS от 1 до 20 (12,3 мес против 10,3 мес; ОР 0,78; 95 % ДИ 0,64–0,96; $p = 0,0086$). Кроме того, в общей группе пациентов без учета показателя CPS достоверных различий в показателях выживаемости отмечено не было (11,6 мес против 10,7 мес; ОР 0,85; 95 % ДИ 0,71–1,03).

Частота объективных ответов в группе монотерапии пембролизумабом была ниже по сравнению с группой цетуксимаба (16,9 % против 36 %). Однако применение пембролизумаба позволило практически в 2 раза увеличить частоту полных ответов на лечение (4,7 % против 2,7 %) и значимо повышало длительность ответа на терапию: медиана длительности ответа в группе пембролизумаба в монорежиме составила 22,6 мес, а в группе цетуксимаба – всего лишь 4,5 мес [28].

Достоверное увеличение медианы ОБ также было отмечено в группе больных, получавших пембролизумаб в сочетании с химиотерапией. Улучшение показателей ОБ было зафиксировано в общей группе больных на фоне пембролизумаба с химиотерапией (13,0 мес против 10,7 мес; ОР 0,77; 95 % ДИ 0,63–0,93; $p = 0,0034$), у пациентов с CPS ≥ 20 (14,7 мес против 11,0 мес; ОР 0,60; 95 % ДИ 0,45–0,82; $p = 0,0004$) и в группе пациентов с CPS от 1 до 20 (13,6 мес против 10,4 мес; ОР 0,65; 95 % ДИ 0,53–0,80; $p < 0,0001$) [27].

Одновременное применение полихимиотерапии и пембролизумаба позволило достичь частоты объективных ответов, аналогичной той, что наблюдалась в группе EXTREME (36,3 % против 36,3 %), а также в 2 раза увеличить частоту полных ответов (6,0 % против 2,9 %). Помимо прочего, эффект данного препарата, как и в случае его использования в монорежиме, выражался в удлинении интервала сохранения ответа на лечение (медиана составила 6,7 мес против 4,3 мес). При этом в подгруппе пациентов с CPS ≥ 20 добавление пембролизумаба к химиотерапии увеличивало частоту объективных ответов до 43,7 % [29]. Важно отметить, что на фоне таксансодержащих схем время от рандомизации до прогрессирования на терапии в рамках исследования плюс время до последующей терапии, плюс время до прогрессирования на последующей терапии (ВБП-2) после завершения лечения пембролизумабом в сочетании с химиотерапией было выше,

чем после полихимиотерапии по схеме EXTREME (ОР 0,67; 95 % ДИ 0,48–0,93; $p = 0,00788$).

Результаты отсроченного анализа также продемонстрировали увеличение показателей ОБ на фоне применения пембролизумаба (табл. 1, 2).

Частота развития нежелательных явлений любой степени тяжести при использовании пембролизумаба в сочетании с химиотерапией и схемы EXTREME была сопоставимой: 95,7 % против 96,9 %. При этом применение пембролизумаба в монорежиме позволило достоверно уменьшить данный показатель (до 58,3 % случаев). Аналогичная картина наблюдалась при оценке частоты развития нежелательных явлений III степени тяжести и выше: 71,7 % против 69,3 %. При использовании пембролизумаба в монорежиме данный показатель оказался равен 17,0 %.

В 2022 г. были представлены результаты анализа 5-летней эффективности пембролизумаба в 1-й линии лекарственного лечения ПРГШ. Несмотря на длительность наблюдения, показатели в группе пембролизумаба оказались ошеломляющими. В общей группе на фоне применения пембролизумаба в монорежиме 5-летняя ОБ составила 14,4 %, в группе EXTREME – 6,5 %. По мере увеличения CPS его эффективность нарастала: при CPS ≥ 1 показатели 5-летней ОБ в группе пембролизумаба составили 15,4 %, в группе EXTREME – 5,5 %, а при CPS ≥ 20 – 19,9 и 7,4 % соответственно. При сочетании данного препарата с химиотерапией в группе CPS ≥ 20 эти показатели оказались равными 23,9 %, в группе EXTREME – 6,4 %; при CPS ≥ 1 – 18,2 и 4,3 % соответственно; в общей популяции – 16,0 и 5,2 % соответственно. Частота развития нежелательных явлений III–V степени тяжести при сочетании пембролизумаба с химиотерапией достоверно не различалась с контрольной группой (71,6 % против 69,3 %), однако при использовании пембролизумаба в монорежиме существенно уменьшалась (до 17,0 %) [30].

На сегодняшний день в реальной клинической практике и в ходе систематических обзоров получены немногочисленные данные об эффективности и безопасности пембролизумаба. Так, в несравнительное исследование W.C. Chen и соавт. были включены 22 больных рецидивным/метастатическим ПРГШ [31]. Большинство пациентов ($n = 17$) получали пембролизумаб во 2-й и последующих линиях после предшествующей лекарственной терапии, и лишь 5 пациентам препарат был назначен в 1-й линии. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 140 дней, ОБ – 169 дней. Контроль над заболеванием зафиксирован в 59,1 % случаев, при этом полный ответ отмечался у 9,1 % пациентов, частичный – у 22,7 %, стабилизация – у 27,3 %. В представленном исследовании наблюдался хороший профиль безопасности препарата. Так, частота развития нежелательных явлений составила 27,27 %, при этом лишь в 4,54 % случаев отмечались нежелательные

Таблица 1. Четырехлетняя общая выживаемость в группах EXTREME и пембролизумаба в монорежиме в зависимости от комбинированного показателя позитивности (Combined Positive Score, CPS)

Table 1. Four-year overall survival in the EXTREME and pembrolizumab as monotherapy groups depending on the Combined Positive Score (CPS)

Популяция Population	Общая выживаемость, % Overall survival, %		Прибавка к выживаемости, % Survival improvement, %
	Пембролизумаб Pembrolizumab	EXTREME	
CPS ≥20	21,6	8	13,6
CPS >1	16,7	5,9	10,8
Общая группа Total group	15,4	6,6	8,8

Таблица 2. Четырехлетняя общая выживаемость в группах EXTREME и пембролизумаба в сочетании с химиотерапией в зависимости от комбинированного показателя позитивности (Combined Positive Score, CPS)

Table 2. Four-year overall survival in the EXTREME and pembrolizumab in combination with chemotherapy groups depending on the Combined Positive Score (CPS)

Популяция Population	Общая выживаемость, % Overall survival, %		Прибавка к выживаемости, % Survival improvement, %
	Пембролизумаб + химиотерапия Pembrolizumab + chemotherapy	EXTREME	
CPS ≥20	28,6	6,6	22
CPS >1	21,8	4,1	17,7
Общая группа Total group	19,4	4,5	14,9

явления III степени тяжести. Нежелательные явления IV–V степени зафиксированы не были.

В 2022 г. был опубликован метаанализ, посвященный оценке эффективности различных режимов лекарственного лечения, применяемых во 2-й линии при рецидивном и/или метастатическом ПРГШ [32]. В анализ были включены 23 исследования, в которых анализировался эффект различных препаратов и их комбинаций (стандартная химиотерапия — доцетаксел, метотрексат или цетуксимаб); ингибиторы PD-1; палбоциклиб, тивантиниб, сорафениб, вандетаниб, гефитиниб, дурвалумаб, фторурацил со стандартной химиотерапией, афатиниб и др.). Лишь афатиниб и ингибиторы PD-1 увеличивали показатели ОВ и выживаемости без прогрессирования по сравнению со стандартными режимами терапии. Выживаемость без прогрессирования на фоне применения ингибиторов PD-1 была несколько ниже, чем в группе афатиниба (ОР 1,1; 95 % ДИ 1,0–1,2). Однако в группе PD-1-ингибиторов наблюдались лучшие показатели ОВ (ОР 0,92; 95 % ДИ 0,83–1,0) и значимое снижение вероятности развития тяжелых нежелательных явлений (≥III степени тяжести) (ОР 0,39; 95 % ДИ 0,28–0,53).

В ретроспективном исследовании, проведенном в Австралии с участием 78 пациентов, получавших ингибиторы PD-1 в 1-й линии, медиана выживаемости без прогрессирования составила 4 мес, а медиана ОВ — 11 мес [33].

Ретроспективный анализ данных, проведенный японскими коллегами, показал, что на фоне пембролизумаба в 1-й линии показатели общей и безрецидивной 1-летней выживаемости составили 64,5 и 54,9 % соответственно [34]. Следует отметить, что 50 % пациентов получали этот препарат в монорежиме, в то время как остальные 50 % — в сочетании с химиотерапией. Полученные результаты соответствовали данным исследования KEYNOTE-048. Частота полных ответов составила 15,6 %, частичных ответов — 40,6 %, стабилизации болезни — 31,3 %. Нежелательные явления были зафиксированы у 50 % пациентов, однако лишь в 9,4 % случаев они соответствовали III степени тяжести и выше.

Учитывая редкость публикации о применении пембролизумаба в реальной клинической практике, которая, как правило, отличается от клинических исследований менее строгим отбором пациентов к назначению терапии по соматическому статусу и иным показателям, мы

приводим клинический случай использования данного препарата при ПРГШ.

Клинический случай

В январе 2021 г. в Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России обратилась пациентка К., 1979 года рождения, с диагнозом «рак слизистой оболочки альвеолярного края нижней челюсти слева, T4aN0M0, IVA стадия». Состояние после лучевой терапии по месту жительства, проведенной в 2020 г. Гистологическое строение опухоли по данным биопсии соответствовало высокодифференцированному плоскоклеточному ороговевающему раку. По месту жительства в ноябре 2020 г. больной проведена дистанционная лучевая терапия в суммарной очаговой дозе (СОД) 42 Гр. На этом фоне зафиксирован продолженный рост опухоли. В феврале 2021 г. пациентке проведено хирургическое лечение: сегментарная резекция нижней челюсти слева, замещение дефекта реваскуляризированным малоберцовым аутоперитрансплантатом, фасциально-фулярное иссечение клетчатки шеи слева. По данным планового гистологического исследования опухоль имеет строение инвазивного высокодифференцированного ороговевающего плоскоклеточного рака с врастанием в кость, без достоверных признаков лечебного патоморфоза; в крае опила — комплексы рака, 32 лимфатических узла — без признаков метастатического поражения.

В связи с положительным краем резекции в марте 2021 г. проведена ререзекция нижней челюсти. По данным планового гистологического исследования характер лечения радикальный.

В октябре 2021 г. пациентке выполнена операция по поводу локального рецидива заболевания в объеме сегментарной резекции нижней челюсти, замещения дефекта кожно-мышечным лоскутом с включением большой грудной мышцы. В послеоперационном периоде проведена адьювантная лучевая терапия до СОД 60 Гр с еженедельным введением цетуксимаба.

В феврале 2023 г. в ходе контрольного обследования диагностирован рецидив опухоли в подбородочно-подчелюстной области (рис. 1).

В связи с ранее проведенным лечением и объемом опухолевого поражения процесс признан нерезектабельным. Пациентке на архивных блоках опухолевой ткани проведена оценка PD-L-статуса на иммуностейнере Link48 (DAKO, США) клоном 22C3. Были получены данные о положительном статусе опухоли: CPS — 50, TPS — 30. В связи с тем, что пациентка ранее не получала химиотерапевтическое лечение по поводу рецидива заболевания, а также в связи с высоким показателем CPS (>20) было принято решение о назначении пембролизумаба в монорежиме в дозировке 200 мг 1 раз в 3 нед [35]. Следует отметить, что в декабре 2022 г. в РФ был зарегистрирован первый в мире биоаналог пембролизумаба — пемброриа. Мы публикуем первый клинический опыт терапии этим препаратом. Режимы дозирования пемброриа и схема терапии аналогичны пембролизумабу.

При контрольном осмотре в мае 2023 г. опухоль достоверно не определяется. Зафиксирован полный ответ на терапию (рис. 2).

Терапия пембролизумабом продолжена, нежелательных явлений за период наблюдения не отмечено.

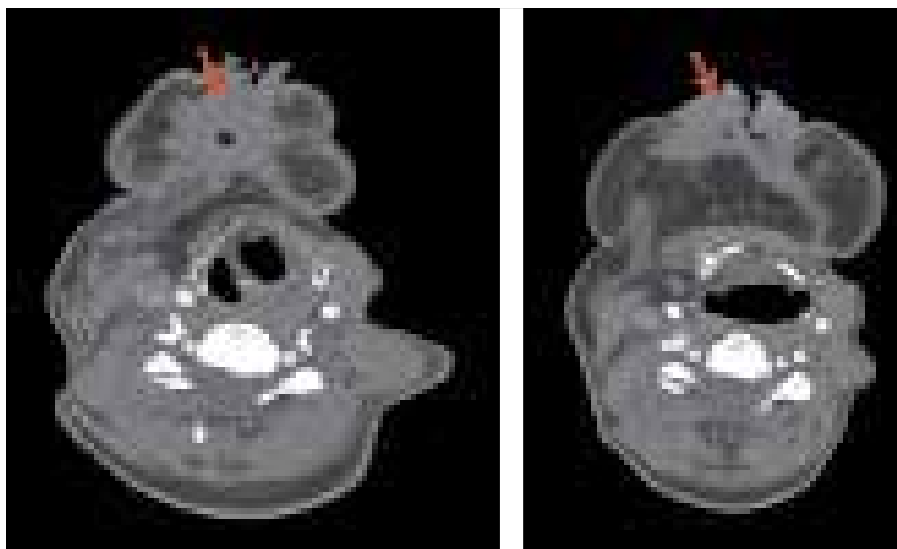


Рис. 1. Магнитно-резонансная томография подбородочно-подчелюстной области. Опухоль подбородочной области (отмечена красными стрелками) размерами 5,6 × 4,7 см, распространяющаяся в левую и правую подчелюстные зоны, инфильтрирующая мышцы тканей дна полости рта и прилежащая к фрагменту нижней челюсти с участком некроза в центре

Fig. 1. Magnetic resonance imaging of the submandibular region. Tumor of the chin (red arrows), 5,6 × 4,7 cm in size, advancing into the left and right submandibular areas, infiltrating tissues of the oral floor, adjacent to the mandibular fragment, with necrotic area in the center

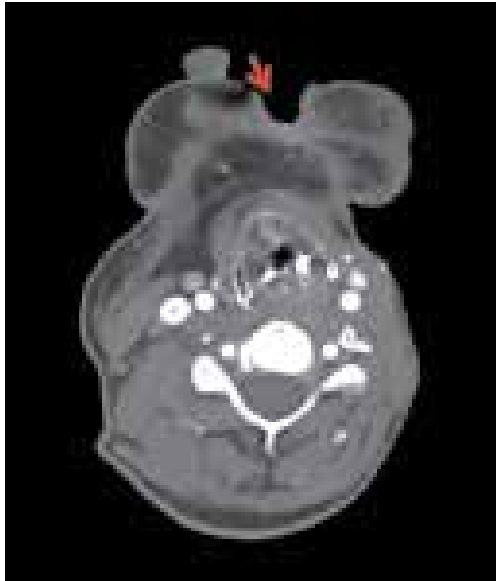


Рис. 2. Магнитно-резонансная томография подбородочно-подчелюстной области. Состояние спустя 3 мес после начала терапии пембролизумабом. Опухоль достоверно не определяется. В области ранее локализовавшегося новообразования — дефект мягких тканей (отмечен красной стрелкой)

Fig. 2. Magnetic resonance imaging of the submandibular region. Condition 3 months after pembrolizumab therapy. Tumor cannot be reliably identified. In the area where tumor was previously located a soft tissue defect is visible (red arrow)

Представленный клинический случай демонстрирует эффективность и безопасность пембролиума и целе-

сообразность применения этого отечественного биоаналога пембролизумаба в клинической практике.

Заключение

Несмотря на сложность лечения рецидивирующего нерезектабельного и метастатического ПРГШ, на сегодняшний день отмечена положительная тенденция в данном вопросе. В первую очередь это связано с разработкой иммуноонкологических препаратов, к которым относится пембролизумаб. Исследования KEYNOTE-040 и KEYNOTE-048 показали преимущества пембролизумаба над стандартной химиотерапией данного заболевания и позволили зарегистрировать препарат для лечения плоскоклеточного рецидивного неоперабельного и метастатического рака головы и шеи в 1-й и 2-й линиях в мире и РФ. Эти преимущества выражались в улучшении показателей ОВ больных и снижении частоты развития тяжелых нежелательных явлений. При использовании пембролизумаба во 2-й линии при $CPS \geq 20$ прибавка к медиане ОВ составила 4,2 мес. В 1-й линии препарат продемонстрировал прибавку к медиане ОВ во всех подгруппах больных с положительным CPS -статусом. При использовании пембролизумаба в монорежиме она была максимальной при $CPS \geq 20$ и составила 8 мес, а в сочетании с химиотерапией — 6,6 мес. Не менее значимо то, что положительные эффекты пембролизумаба, отмеченные в регистрационных исследованиях, повторяются в реальной клинической практике, о чем свидетельствуют данные литературы и представленный клинический случай.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute — branch of the Federal State Budgetary Institution "NMIC of Radiology" of the Ministry of Health of Russia, 2018. (In Russ.).
2. El-Naggar A.K., Chan J.K.C., Grandis J.R., Slootweg P.J. WHO classification of head and neck tumours. 2017. Available at: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/WHO-Classification-Of-Head-And-Neck-Tumours-2017>
3. Sanderson R.J., Ironside J.A. Squamous cell carcinomas of the head and neck. *BMJ* 2002;325(7368):822–7. DOI: 10.1136/bmj.325.7368.822
4. Pignon J.P., le Maître A., Maillard E., Bourhis J. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol* 2009;92(91):4–14. DOI: 10.1016/j.radonc.2009.04.014
5. Bernier J., Dometge C., Ozsahin M. et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 2004;350:1945–52. DOI: 10.1056/NEJMoa032641
6. Cooper J.S., Pajak T.F., Forastiere A.A. et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2004;350(19):1937–44. DOI: 10.1056/NEJMoa032646
7. Reeves T.D., Hill E.G., Armeson K.E., Gillespie M.B. Cetuximab therapy for head and neck squamous cell carcinoma: a systematic review of the data. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2011;144(5):676–84. DOI: 10.1177/0194599811399559
8. Jacobs C., Lyman G., Velez-García E. et al. A phase III randomized study comparing cisplatin and fluorouracil as single agents and in combination for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 1992;10(2):257–63. DOI: 10.1200/JCO.1992.10.257
9. Grau J.J., Caballero M. et al. Weekly paclitaxel for platinum-resistant stage IV head and neck cancer patients. *Acta Otolaryngol* 2009;129(11):1294–9. DOI: 10.3109/00016480802590451
10. Catimel G., Verweij J., Mattijssen V. et al. Docetaxel (Taxotere®): An active drug for the treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann Oncol* 1994;5(6):533–7. DOI: 10.1093/oxfordjournals.annonc.a058908
11. Guardiola E., Peyrade F., Chaigneau L. et al. Results of a randomised phase II study comparing docetaxel with methotrexate in patients with recurrent head and neck cancer. *Eur J Cancer* 2004;40(14):2071–6. DOI: 10.1016/j.ejca.2004.05.019
12. Martinez-Trufero J., Isla D., Adansa J.C. et al. Phase II study of capecitabine as palliative treatment for patients with recurrent

- and metastatic squamous head and neck cancer after previous platinum-based treatment. *Br J Cancer* 2010;102(12):1687–91. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605697
13. Guntinas-Lichius O., Appenrodt S., Veelken F., Krug B. Phase II study of weekly docetaxel and cisplatin in patients with advanced recurrent and metastatic head and neck cancer. *Laryngoscope* 2006;116(4):613–8. DOI: 10.1097/01.mlg.0000208366.34683.58
 14. Gibson M.K., Li Y., Murphy B. et al. Randomized phase III evaluation of cisplatin plus fluorouracil versus cisplatin plus paclitaxel in advanced head and neck cancer (E1395): an intergroup trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2005;23(15):3562–7. DOI: 10.1200/JCO.2005.01.057
 15. 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
 16. Grandis J., Tweardy D. Elevated levels of transforming growth factor α and epidermal growth factor receptor messenger RNA are early markers of carcinogenesis in head and neck cancer. *Cancer Res* 1993;53(15):3579–84.
 17. Baselga J., Trigo J.M., Bourhis J. et al. Phase II multicenter study of the anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody cetuximab in combination with platinum-based chemotherapy in patients with platinum-refractory metastatic and/or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 2005;23(24):5568–77. DOI: 10.1200/JCO.2005.07.119
 18. Herbst R.S., Arquette M., Shin D.M. et al. Phase II multicenter study of the epidermal growth factor receptor antibody cetuximab and cisplatin for recurrent and refractory squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 2005;23(24):5578–87. DOI: 10.1200/JCO.2005.07.120
 19. Vermorken J.B., Trigo J., Hitt R. et al. Open-label, uncontrolled, multicenter phase II study to evaluate the efficacy and toxicity of cetuximab as a single agent in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck who failed to respond to platinum-based therapy. *J Clin Oncol* 2007;25(16):2171–7. DOI: 10.1200/JCO.2006.06.7447
 20. León X., Hitt R., Constenla M. et al. A retrospective analysis of the outcome of patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck refractory to a platinum-based chemotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2005;17(6):418–24. DOI: 10.1016/j.clon.2005.02.014
 21. Guigay J., Fayette J., Mesia R. et al. TPEX extreme randomized trial: TPEX versus extreme regimen in 1st line recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC). *J Clin Oncol* 2019;37(15):6002.
 22. Badoual C., Hans S., Merillon N. et al. PD-1-expressing tumor-infiltrating T cells are a favorable prognostic biomarker in HPV-associated head and neck cancer. *Cancer Res* 2013;73(1):128–38. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-2606
 23. Zandberg D.P., Strome S.E. The role of the PD-L1: PD-1 pathway in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Oral Oncol* 2014;50:627–32. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2014.04.003
 24. 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
 25. Harrington K.J., Soulières D., Le Tourneau C. et al. Quality of Life with pembrolizumab for recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: KEYNOTE-040. *J Natl Cancer Inst* 2021;113(2):171–81. DOI: 10.1093/jnci/djaa063
 26. Soulières D., Harrington K.J., Le Tourneau C. et al. 658MO Pembrolizumab (pembro) vs standard-of-care (SOC) in previously treated recurrent/metastatic (R/M) head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC): 6-year follow-up of KEYNOTE-040. *Ann Oncol* 2022;33(7):S843.
 27. 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;23;394(10212):1915–28. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32591-7
 28. Rischin D., Harrington K.J., Greil R. et al. Protocol-specified final analysis of the phase 3 KEYNOTE-048 trial of pembrolizumab (pembro) as first-line therapy for recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC). *J Clin Oncol* 2019;37(Suppl. 15):6000. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.6000
 29. Harrington K.J., Burtneß B., Greil R. et al. Pembrolizumab with or without chemotherapy in recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: updated results of the phase III KEYNOTE-048 study. *J Clin Oncol* 2023;41(4):790–802. DOI: 10.1200/JCO.21.02508
 30. Tahara M., Greil R., Rischin D. et al. 659MO Pembrolizumab with or without chemotherapy for first-line treatment of recurrent/metastatic (R/M) head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC): 5-year results from KEYNOTE-048. *Ann Oncol* 2022;33(Suppl. 7):S295–322. DOI: 10.1016/annonc/annonc1056
 31. Chen W.C., Chu P.Y., Lee Y.T. et al. Pembrolizumab for recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma in an Asian population. *Medicine (Baltimore)* 2017;96(52):e9519. DOI: 10.1097/MD.00000000000009519
 32. He Y., Zeng J., Wei Z. et al. Comparison of second-line treatments for patients with platinum-resistant recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: a systematic review and bayesian network meta-analysis. *Cancers (Basel)* 2022;14(18):4472. DOI: 10.3390/cancers14184472
 33. Wäagner S.M., Magnes T., Melchardt T. et al. Real-world data of palliative first-line checkpoint inhibitor therapy for head and neck cancer. *Anticancer Res* 2023;43(3):1273–82. DOI: 10.21873/anticancer.16274
 34. Sano D., Tokuhisa M., Takahashi H. et al. Real-world therapeutic outcomes of the pembrolizumab regimen as first-line therapy for recurrent/metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: a single-center retrospective cohort study in Japan. *Anticancer Res* 2022;42(9):4477–84. DOI: 10.21873/anticancer.15948
 35. Болотина Л.В., Владимирова Л.Ю., Деньгина Н.В. и др. Практические рекомендации по лечению злокачественных опухолей головы и шеи. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2. 2022;12:94–112. Bolotina L.V., Vladimirova L.Yu., Dengina N.V. et al. Practical recommendations for the treatment of malignant tumors of the head and neck. Zlokachestvennyye opuholi: Prakticheskie rekomendacii RUSSCO = Malignant Tumors: Practical Recommendations of RUSSCO #3s2. 2022;12:94–112. (In Russ.).

Вклад авторов

Ю.В. Алымов: анализ научной литературы, написание текста статьи;
И.С. Романов: сбор клинических данных, научное редактирование;
А.В. Игнатова: обзор литературы по теме статьи, научное редактирование.

Authors' contribution

Yu.V. Alymov: analysis of scientific literature, article writing;
I.S. Romanov: clinical data collection, scientific editing;
A.V. Ignatova: literature review on the topic of the article, scientific editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

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

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

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Публикация подготовлена при спонсорской поддержке компании BIOCAD.

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

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.

Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

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

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

Статья поступила: 05.06.2023. **Принята к публикации:** 22.06.2023.

Article submitted: 05.06.2023. **Accepted for publication:** 22.06.2023.

DOI: 10.17650/2222-1468-2023-13-2-44-56



Экспрессия PD-L1 и p53 при плоскоклеточной карциноме ротоглотки в зависимости от статуса вируса папилломы человека

Д.Ш. Полатова^{1,2}, А.Ю. Мадаминов², А.В. Савкин², А.И. Нуржабов², Н.К. Асамединов²,
Д.А. Ибрагимова², Р.Р. Давлетов¹, С.К. Насиров³

¹Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии; Республика Узбекистан, 100174 Ташкент, ул. Фароби, 383;

²Ташкентский государственный стоматологический институт; Республика Узбекистан, 100047 Ташкент, ул. Махтумкули, 103;

³Ташкентская медицинская академия; Республика Узбекистан, 100109 Ташкент, ул. Фаробий, 2

Контакты: Ахмад Юлдашевич Мадаминов akhmad.madaminov@inbox.ru

Введение. Вирус папилломы человека (ВПЧ) высокого риска, особенно 16-го генотипа, вызывает плоскоклеточную карциному ротоглотки (ПККР). Он выявляется примерно в 70 % опухолей, возникающих из лимфоидной ткани небных миндалин или основания языка. В связи с ростом числа случаев ВПЧ-положительной ПККР ВПЧ-статус стал рассматриваться как маркер клинического исхода ПККР. Простота выполнения, низкая стоимость, надежность и высокая чувствительность иммуногистохимического исследования, направленного на выявление p16^{INK4a}, дали основание широко использовать этот метод для установления ВПЧ-статуса.

Цель исследования – определение зависимости экспрессии лиганда рецептора программируемой клеточной гибели 1 (PD-L1) и p53 от наличия непрямого маркера ВПЧ – p16^{INK4a} – у пациентов с ПККР.

Материалы и методы. В исследование вошли 76 пациентов с ПККР T1–4N0–3M0, которые получали лечение в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре онкологии и радиологии ($n = 37$) и его Ташкентском городском филиале ($n = 39$) в период с 2015 по 2020 г. Всем ретроспективно отобраным пациентам проведен иммуногистохимический анализ на наличие p16^{INK4a}, PD-L1 и p53 в образцах опухолевой ткани, фиксированных формалином и залитых в парафин. В нашей работе иммуногистохимическое исследование, направленное на выявление p16^{INK4a}, было единственным релевантным инструментом при установлении ВПЧ-статуса. Для укрепления его прогностической значимости мы использовали дополнительные молекулярные маркеры – PD-L1 и p53, которые играют большую роль в канцерогенной трансформации и дальнейшем прогрессировании ПККР.

Результаты. Результаты иммуногистохимического анализа показали, что сверхэкспрессия p16^{INK4a} сопровождалась положительной реакцией PD-L1 в 46 % (6/13) случаев; ни в одном случае положительной экспрессии мутантного типа p53 не наблюдалось. Дикий тип p53 идентифицирован только в 1 (3 %) случае в сочетании со сверхэкспрессией p16^{INK4a}.

Заключение. Созданная нами панель, состоящая из 3 молекулярных маркеров (p16^{INK4a}, PD-L1 и p53), возможно, откроет новые горизонты в точном прогнозировании, стратификации риска и понимании молекулярной сигнатуры ПККР. Это, в свою очередь, поможет клиницистам при выборе индивидуальных стратегий терапии, направленных на деэскалацию лечения и оптимизацию его результатов.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, плоскоклеточная карцинома ротоглотки, p16^{INK4a}, лиганд рецептора программируемой клеточной гибели 1, p53, иммуногистохимическое исследование, экспрессия белка, молекулярный маркер

Для цитирования: Полатова Д.Ш., Мадаминов А.Ю., Савкин А.В. и др. Экспрессия PD-L1 и p53 при плоскоклеточной карциноме ротоглотки в зависимости от статуса вируса папилломы человека. Опухоли головы и шеи 2022;12(2):44–56. DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-2-44-56

PD-L1 and p53 expression in squamous cell carcinoma of the oropharynx depending on human papilloma virus status

D.Sh. Polatova^{1,2}, A.Yu. Madaminov², A.V. Savkin², A.I. Nurzhabov², N.K. Asamedinov², D.A. Ibragimova², R.R. Davletov¹, S.K. Nasirov³

¹Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology; 383 Farobi St., Tashkent 100174, Republic of Uzbekistan;

²Tashkent State Dental Institute; 103 Makhtumkuli St., Tashkent 100047, Republic of Uzbekistan;

³Tashkent Medical Academy; 2 Farobiy St., Tashkent 100109, Republic of Uzbekistan

Contacts: Akhmad Yuldashevich Madaminov akhmad.madaminov@inbox.ru

Introduction. High-risk human papilloma virus (HPV), especially genotype 16, causes oropharyngeal squamous cell carcinoma (OSCC). It is detected in about 70 % of tumors developing from lymphoid tissue of the tonsils or the base of the tongue. Due to the increased number of HPV-positive OSCC, HPV status is considered a marker of OSCC clinical outcome. Easy testing, low cost, reliability, and high sensitivity of immunohistochemical analysis for p16^{INK4a} allowed to widely use this method for HPV status determination.

Aim. To determine the association between programmed death-ligand 1 (PD-L1) and p53 expression and presence of indirect HPV marker – p16^{INK4a} – in patients with OSCC.

Materials and methods. The study included 76 patients with OSCC T1–4N0–3M0 who received treatment at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology ($n = 37$) and its Tashkent branch ($n = 39$) between 2015 and 2020. For all selected patients, retrospective immunohistochemical analysis for the presence of p16^{INK4a}, PD-L1 and p53 in tumor samples fixed with formalin in paraffin blocks was performed. In our work, immunohistochemical examination for p16^{INK4a} was the only relevant tool for HPV status determination. To reinforce its prognostic significance, we used additional molecular markers PD-L1 and p53 which play an important role in carcinogenic transformation and OSCC progression.

Results. The results of immunohistochemical analysis showed that p16^{INK4a} overexpression was accompanied by positive PD-L1 reaction in 46 % (6/13) of cases; there were no cases of positive expression of mutant type p53. Wild type p53 was identified in only 1 (3 %) case in combination with p16^{INK4a} overexpression.

Conclusion. The developed panel consisting of 3 molecular markers (p16^{INK4a}, PD-L1 and p53) may open new horizons in accurate prognosis, risk stratification and understanding of OSCC molecular signature. This, in turn, will help clinicians in selection of individual therapy strategies for treatment de-escalation and outcome optimization.

Keywords: human papilloma virus, oropharyngeal squamous cell carcinoma, p16^{INK4a}, programmed death-ligand 1, p53, immunohistochemical analysis, protein expression, molecular marker

For citation: Polatova D.Sh., Madaminov A.Yu., Savkin A.V. et al. PD-L1 and p53 expression in squamous cell carcinoma of the oropharynx depending on human papilloma virus status. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2022;12(2):44–56. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-2-44-56

Введение

Технологические воздействия на природу и изменение образа жизни человека привели к увеличению заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗНО). По данным многочисленных исследований, во многих странах мира в настоящее время растет число ЗНО, связанных с инфекционными факторами. Согласно классификации Международного агентства по изучению рака (International Agency for Research on Cancer, IARC) одним из наиболее распространенных инфекционных агентов, вызывающих рак, является широко распространенное семейство вирусов папилломы человека (ВПЧ) [1]. Эти вирусы поражают слизистую оболочку и кожные покровы человека и приводят к развитию ЗНО из-за уникальной геномной характеристики [2]. По данным мировой литературы, ВПЧ высокого канцерогенного риска является важным этиологическим фактором, способствующим росту заболеваемости плоскоклеточной карциномой ротоглотки (ПККР), наблюдаемому с 1970 по 1980 г. [3, 4]. Этот вирус, особенно 16-го генотипа, вызывает ПККР. Он выявляется примерно в 70 % опухолей, возникающих из лимфоидных тканей миндалин и основания языка [5, 6].

В глобальном масштабе частота встречаемости ВПЧ-положительной ПККР в 2021 г. составила около 33 %, однако его распространенность значительно

варьирует в зависимости от региона: от 0 % на юге Индии до 85 % в Ливане [7]. Более 85 % случаев рака шейки матки во всем мире приходится на развивающиеся страны. Несмотря на это, в них относительно меньше случаев ПККР, чем в странах с более высоким уровнем дохода [8]. Эта эпидемиологическая асимметрия и резкий контраст распространенности могут быть связаны с отсутствием данных о реальной ситуации. Поэтому действительная распространенность ВПЧ может не соответствовать приведенным цифрам, особенно если она составляет 0 %. Для получения четкой картины требуются научные исследования в регионах. По распространенности ВПЧ-положительной ПККР среди населения Республики Узбекистан в целом нет точных данных. Однако, по данным Global Cancer Observatory Всемирной организации здравоохранения (<https://gco.iarc.fr/>), по заболеваемости ПККР Узбекистан занимает 7-е место среди стран Азии, на долю которых приходится 50 % населения мира (рис. 1).

Согласно данным P. Sinha около 75–80 % пациентов с ВПЧ-положительной ПККР после постановки диагноза живут 5 лет; для пациентов же с ВПЧ-отрицательной ПККР характерен худший прогноз: 5-летняя выживаемость наблюдается менее чем у 50 % больных [9]. Положительный результат на ВПЧ стал единственным наиболее важным прогностическим фактором выживания

больных ПККР. Несмотря на это, не у всех пациентов с ВПЧ-положительной ПККР наблюдаются благоприятные исходы. Так, рецидивы в течение 3 лет зачастую возникают у пациентов с экспансией клона опухолевых клеток, резистентных к лечению (в 25 % случаев). Однако недавние достижения в молекулярной биологии позволяют детально исследовать геномные характеристики ВПЧ, что было невозможно всего несколько лет назад. Наиболее существенным препятствием для выявления пациентов с высоким риском рецидива и смерти является отсутствие используемых в клинической практике маркеров.

Материалы и методы

В исследование вошли 76 пациентов с ПККР T1–4N0–3M0, которые с 2015 по 2020 г. получали лечение в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре онкологии и радиологии ($n = 37$) и его Ташкентском городском филиале ($n = 39$). Клинико-демографические показатели (возраст, пол, статусы курения и употребления алкоголя, топография опухоли, состояние лимфатических узлов, стадия по классификации Tumor, Nodus and Metastasis (TNM), патологический подтип опухоли, исход заболевания), подробности лечения и последующего наблюдения были получены из карт стационарных пациентов и данных из ракового регистра. Также анализировали результаты диагностических методов исследования.

Это исследование было одобрено на заседании научного совета учреждения, поскольку оно проводилось с использованием ретроспективных обезличенных клинических данных. Архивные гистологические образцы пациентов с ПККР (биопсия/хирургическая резекция), фиксированные формалином и залитые парафином (ФФЗП), получены из патоморфологического отделения.

Для иммуногистохимического (ИГХ) анализа степени интенсивности экспрессии 3 молекулярных маркеров – p16^{INK4a}, лиганда рецептора программируемой клеточной гибели 1 (PD-L1) и p53 – отобраны образцы, ФФЗП, 30 из 76 пациентов. Непрезентативные и неподдающиеся оценке образцы были исключены из исследования. Проведены 90 ИГХ-исследований, в ходе которых в 30 случаях оценивался уровень экспрессии p16^{INK4a}, в 30 – PD-L1 и в 30 – p53. При выполнении ИГХ-анализа использованы ткани, фиксированные 10 % забуференным формалином в течение 24 ч. Рутинная проводка тканей осуществлялась на карусельном процессоре STP120 (ThermoFisher, Германия). Серийные срезы толщиной 3 мкм подвергались депарафинизации, дегидратации и демаскировке. Окраску антигенами проводили при помощи специализированной автоматизированной системы Ventana Benchmark XT (Roche, Швейцария).

Уровни экспрессии p16^{INK4a} интерпретированы в соответствии с рекомендациями Колледжа американских

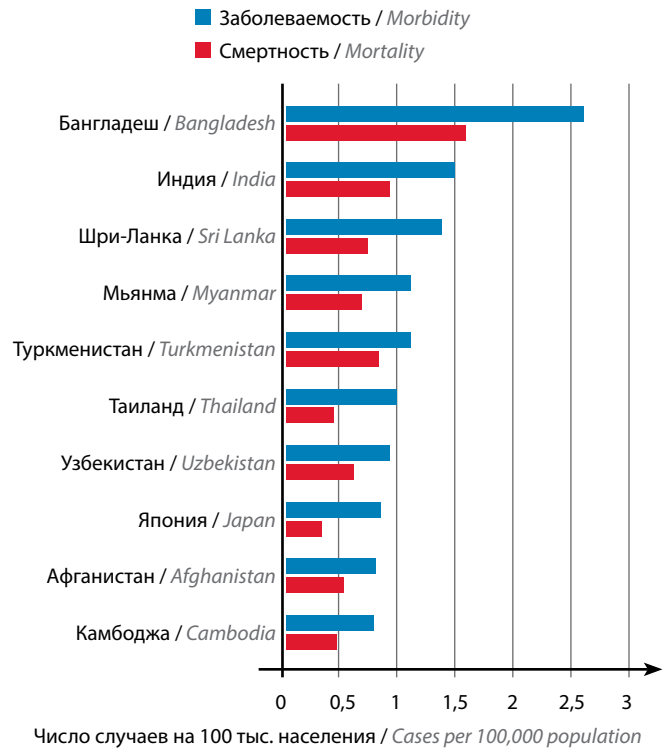


Рис. 1. Расчетные стандартизованные по возрасту показатели заболеваемости раком ротоглотки и смертности от данной патологии населения Азии на 2020 г. (<https://gco.iarc.fr/>)

Fig. 1. Calculated age-standardized oropharyngeal cancer morbidity and mortality in Asia in 2020 (<https://gco.iarc.fr/>)

патологов (College of American Pathologists, CAP). Статус p16^{INK4a} считался положительным, если ≥ 70 % опухолевых клеток демонстрировали сильное и диффузное ядерное и цитоплазматическое окрашивание [10]. Положительный ВПЧ-статус пациентов подтвержден с помощью ИГХ-исследования на p16^{INK4a} (≥ 70 %). Были использованы мышиные моноклональные антитела клона Е6Н4 (CINtec® Histology, Ventana Medical Systems, Inc., США). Экспрессия белка p16^{INK4a} оценивалась в зависимости от уровня интенсивности окрашивания: средний уровень – 50–69 % (p16^{INK4a}-М), высокий – 70–89 % (p16^{INK4a}-Н) и очень высокий – ≥ 90 % (p16^{INK4a}-VH). Следует отметить, что слабая экспрессия не вошла в классификацию.

Иммуногистохимический анализ экспрессии PD-L1 (кроличье моноклональное антитело клона SP263, Ventana Medical Systems, Inc., США) также выполняли на предметных стеклах ФФЗП тканей пациентов с ПККР с использованием автоматизированных методов окрашивания в соответствии с базовыми инструкциями. Сначала оценивали адекватность материала, который должен содержать не менее 100 опухолевых клеток. Патологоанатомы проанализировали образцы и классифицировали их как подходящие или не подходящие для анализа экспрессии PD-L1. При оценке экспрессии PD-L1 рассчитывали показатель доли

опухолевых клеток (Tumor Proportion Score, TPS). Для этого использовали формулу:

$$TPS = \frac{\text{количество PD-L1-положительных опухолевых клеток}}{\text{количество всех жизнеспособных опухолевых клеток (PD-L1-положительных и PD-L1-отрицательных)}} \times 100 \%$$

Кроме того, определяли комбинированный показатель позитивности (Combined Positive Score, CPS). Он рассчитывался по формуле:

$$CPS = \frac{\text{количество PD-L1-положительных клеток (опухолевых клеток, лимфоцитов и макрофагов)}}{\text{количество всех жизнеспособных опухолевых клеток (PD-L1-положительных и PD-L1-отрицательных)}} \times 100 \%$$

Экспрессию PD-L1 считали положительной при $TPS \geq 1\%$ ($CPS \geq 1$). При $TPS 1-9\%$ и $CPS 1-9$ уровень экспрессии PD-L1 считался низким (PD-L1-L), при $TPS 10-29\%$ и $CPS 10-29$ – средним (PD-L1-M), при $TPS 30-49\%$ и $CPS 30-49$ – высоким (PD-L1-H), при $TPS \geq 50\%$ и $CPS \geq 50$ – очень высоким (PD-L1-VH).

Полное круговое или частичное линейное окрашивание мембран опухолевых клеток указывало на положительный PD-L1-статус.

В ходе ИГХ-исследования белка p53 также использованы ФФЗП срезы по стандартному протоколу (мышинное моноклональное антитело клона Vp53-11, Ventana Medical Systems, Inc., США). Первичное антитело клона Vp53-11 направлено против как мутантного, так и дикого типа ядерного белка p53. Пороговое значение положительной экспрессии p53 – $\geq 10\%$ ядерного окрашивания. При окрашивании 10–29 % клеток уровень экспрессии считался низким (p53-L), при 30–49 % – средним (p53-M), при 50–79 % – высоким (p53-H), при $\geq 80\%$ – очень высоким (p53-VH).

В ходе исследования создана классификация, объединяющая гетерогенность экспрессии 3 молекулярных маркеров в зависимости от степени выраженности ИГХ-проявления (табл. 1). При разработке этой классификации приняты во внимание многие международные протоколы, действующие в настоящее время.

Результаты

Характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 2. Опухоль локализовалась в небных миндалинах (51 % случаев; 39/76), боковой стенке ротоглотки (22 % случаев; 17/76), основании языка (12 % случаев; 9/76), мягком небе (9 % случаев; 7/76), задней стенке ротоглотки (4 % случаев; 3/76), одновременно в боковой и задней стенках (2 % случаев; 1/76).

Таблица 1. Рекомендуемая классификация экспрессии p16^{INK4a}, лиганда рецептора программируемой клеточной гибели 1 (PD-L1) и p53

Table 1. Recommended classification of p16^{INK4a}, programmed death-ligand 1 (PD-L1), and p53 expression

Биомаркер Biomarker	Окрашивание Staining	Экспрессия Expression	Пороговое значение, % Threshold value	Низкий уровень, % Low level, %	Средний уровень, % Intermediate level, %	Высокий уровень, % High level, %	Очень высокий уровень, % Very high level, %
p16 ^{INK4a}	Цитоплазма + ядро (диффузное) Cytoplasm + nucleus (diffuse)	Отрицательная Negative	0–49	–	–	–	–
		Положительная Positive	≥ 50	–	50–69	70–89	≥ 90
PD-L1	Мембрана membrane	Отрицательная Negative	0–0,9	–	–	–	–
		Положительная (TPS) Positive (TPS)	≥ 1	1–9	10–29	30–49	≥ 50
		Положительная (CPS) Positive (CPS)	≥ 1	1–9	10–29	30–49	≥ 50
p53	Ядро Nucleus	Отрицательная Negative	0–9	–	–	–	–
		Положительная Positive	≥ 10	10–29	30–49	50–79	≥ 80

Примечание. TPS – Tumor Proportion Score, показатель доли опухоли; CPS – Combined Positive Score, комбинированный показатель позитивности.

Note. TPS – Tumor Proportion Score; CPS – Combined Positive Score.

Основную часть общей когорты составили мужчины (66 %; 50/76), женщин было меньше (34 %; 26/76). Возраст пациентов на момент постановки диагноза варьировал от 28 до 86 лет, средний возраст составил 56 лет. Нынешними курильщиками были 38 % (29/76) больных (выкуривали в среднем 0,5–1 пачку в день), бывшими курильщиками – 12 % (9/76). Остальные 50 % (38/76) пациентов идентифицированы как никогда не курившие. По сравнению с курильщиками число больных, употребляющих алкоголь, было в 1,5 раза меньше – 33 % (25/76).

У 16 % (12/76) больных диагностировано заболевание стадий T1 и T2, у 84 % (64/76) – стадий T3 и T4 (по 7-му изданию классификации Tumor, Nodus and Metastasis, TNM). Большинство пациентов (78 %; 59/76) имели разные уровни поражения регионарных лимфатических узлов (N1 – 40 %, N2 – 34 %, N3 – 4 %). Базальная мембрана плоского эпителия крипт миндалин прерывиста и богата интраэпителиальными капиллярами, которые могут облегчить доступ к очагам опу-

холевых клеток нижележащих лимфатических узлов. Это объясняет данные нашего исследования, согласно которым у пациентов в основном наблюдалось поражение лимфатических узлов, даже если первичные опухоли были небольшими (T1–2). Химиолучевая терапия отдельно или в сочетании с хирургическим вмешательством проведена 86 % (65/76) больных, операция на первом этапе с адъювантной терапией – 10 % (8/76). Использовались различные химиотерапевтические препараты, в том числе цисплатин, карбоплатин, фторурацил, паклитаксел, доцетаксел, доксорубин, циклофосфамид и гемцитабин. Другие виды лечения (4 % случаев; 3/76) включали одномодалные методы, такие как лучевая или химиотерапия.

Все репрезентативные образцы, взятые от 30 пациентов с ППКР, были проанализированы на 3 маркера: p16^{INK4a}, PD-L1 и p53. Большинство из них получено в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре онкологии и радиологии (67 %; 20/30), остальная часть – в его Ташкентском

Таблица 2. Характеристика пациентов с плоскоклеточной карциномой ротоглотки в зависимости от статуса вируса папилломы человека (ВПЧ)
Table 2. Characteristics of the patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma depending on human papilloma virus (HPV) status

Показатель Characteristic	Общая группа (n = 76) Total group (n = 76)	Исследуемая группа (n = 30) Study group (n = 30)	Положительный ВПЧ-статус (p16 ^{INK4a}) (n = 13; 43 %) Positive HPV status (p16 ^{INK4a}) (n = 13; 43 %)	Отрицательный ВПЧ-статус (p16 ^{INK4a}) (n = 17; 57 %) Negative HPV status (p16 ^{INK4a}) (n = 17; 57 %)
Медиана возраста (межквартильный диапазон), лет Median age (interquartile range), years	56 (28–86)	52 (28–77)	48 (28–77)	54 (34–67)
Пол, абс. (%): Sex, abs. (%):				
мужской male	50 (66)	21 (70)	9 (69)	11 (65)
женский female	26 (34)	9 (30)	4 (31)	6 (35)
Оценка по шкале ECOG, абс. (%): ECOG score, abs. (%):				
0	3 (4)	2 (7)	2 (15)	0
1	42 (55)	18 (60)	7 (54)	10 (59)
2	30 (40)	9 (30)	4 (31)	6 (35)
3	1 (1)	1 (3)	0	1 (6)
Локализация первичной опухоли, абс. (%): Primary tumor location, abs. (%):				
небная миндалина tonsil	39 (51)	14 (47)	8 (61)	7 (41)
основание языка base of the tongue	9 (12)	5 (17)	3 (23)	2 (12)
мягкое небо soft palate	7 (9)	3 (10)	1 (8)	2 (12)
боковая стенка lateral wall	17 (22)	7 (23)	1 (8)	5 (29)
задняя стенка posterior wall	3 (4)	0	0	0
локализация в нескольких областях location in several areas	1 (2)	1 (3)	0	1 (6)

Окончание табл. 1

The end of table 1

Показатель Characteristic	Общая группа (n = 76) Total group (n = 76)	Исследуемая группа (n = 30) Study group (n = 30)	Положительный ВПЧ-статус (p16 ^{INK4a}) (n = 13; 43 %) Positive HPV status (p16 ^{INK4a}) (n = 13; 43 %)	Отрицательный ВПЧ-статус (p16 ^{INK4a}) (n = 17; 57 %) Negative HPV status (p16 ^{INK4a}) (n = 17; 57 %)
Курение, абс. (%) Smoking, abs. (%)	38 (50)	14 (47)	4 (30)	10 (59)
Употребление алкоголя, абс. (%) Alcohol consumption, abs. (%)	25 (33)	9 (30)	2 (15)	7 (41)
T-стадия, абс. (%): T stage, abs. (%):				
T1	2 (3)	1 (3)	1 (8)	0
T2	10 (13)	5 (17)	4 (30)	1 (6)
T3	40 (53)	13 (43)	7 (54)	6 (35)
T4	24 (31)	11 (37)	1 (8)	10 (59)
N-стадия, абс. (%): N stage, abs. (%):				
N0	17 (22)	6 (20)	5 (38)	1 (6)
N1	30 (40)	12 (40)	5 (38)	7 (41)
N2	26 (34)	9 (30)	2 (16)	7 (41)
N3	3 (4)	3 (10)	1 (8)	2 (12)
Лечение, абс. (%): Treatment, abs. (%):				
химиотерапия + лучевая терапия (химиолучевая терапия) ± хирургическое вмешательство chemotherapy + radiotherapy (chemoradiotherapy) ± surgical intervention	65 (86)	25 (83)	11 (84)	14 (82)
хирургическое вмешательство ± адъювантная химиотерапия surgical intervention ± adjuvant therapy	8 (10)	3 (10)	2 (16)	1 (6)
другие виды other types	3 (4)	2 (7)	0	2 (12)
PD-L1-статус (n = 30), абс. (%): PD-L1 status (n = 30), abs. (%):				
положительный positive	17 (22)	17 (57)	6 (46)	11 (65)
отрицательный negative	59 (78)	13 (43)	7 (54)	6 (35)
p53 ^M (n = 29), абс. (%): p53 ^M (n = 29), abs. (%):				
положительный positive	15 (20)	15 (50)	0	15 (88)
отрицательный negative	61 (80)	14 (47)	12 (92)	2 (12)
p53 ^W (n = 1), абс. (%): p53 ^W (n = 1), abs. (%):				
положительный positive	1 (1,3)	1 (3)	1 (8)	0

Примечание. p53^M – мутантный тип белка p53; p53^W – дикий тип белка p53; PD-L1 – лиганд рецептора программируемой клеточной гибели 1 (programmed death-ligand 1, PD-L1); ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group, Восточная кооперативная онкологическая группа.

Note. p53^M – mutant p53 protein; p53^W – wild type p53 protein; PD-L1 – programmed death-ligand 1; ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group.

городском филиале (33 %; 10/20). Ткани были забраны в основном из первичного очага опухоли до проведения лечения.

Проведены 90 ИГХ-анализов; положительная экспрессия 3 молекулярных маркеров обнаружена в 49 % (44/90) случаев, отрицательная – в 51 % (46/90). Сверхэкспрессия p16^{INK4a} (≥ 70 %) выявлена у 43 % (13/30) пациентов с ПККР, у которых установлен положительный ВПЧ-статус; у остальных 17 (57 %) пациентов был отрицательный ВПЧ-статус. В группе положительного ВПЧ-статуса высокая экспрессия косвенного маркера p16^{INK4a} (70–89 %) наблюдалась в 77 % (10/13) образцов, очень высокая (≥ 90 %) – в 23 % (3/13). В 57 % (17/30) образцов экспрессия p16^{INK4a} не была обнаружена, поэтому они считались ВПЧ-отрицательными.

У 11 (85 %) из 13 пациентов с ПККР с положительным ВПЧ-статусом опухоль развилась из небной миндалины и основания языка, богатых лимфоидной тканью. Мы проанализировали клинико-демографические характеристики и факторы риска, связанные с образом жизни больных с отрицательным ВПЧ-статусом (p16^{INK4a}-), и больных ПККР, обусловленной ВПЧ (p16^{INK4a}+). Пациенты с ВПЧ-положительной ПККР были моложе на момент постановки диагноза, чем пациенты с ВПЧ-отрицательной ПККР; разница в среднем возрасте составила 6 лет.

Методы лечения пациентов с ВПЧ-положительной и ВПЧ-отрицательной ПККР незначительно отличались. Хирургическая резекция первичной опухоли, в том числе рассечение шеи (шейная лимфодиссекция), чаще выполнялась у больных с положительным ВПЧ-статусом. Общее состояние пациентов с ПККР, не ассоциированной с ВПЧ, по шкале Восточной кооперативной онкологической группы (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) оказалось немного хуже, чем пациентов с ВПЧ-положительной ПККР. Возможно, это связано с большим возрастом больных, локализацией и характеристикой опухоли, сопутствующими заболеваниями, курением и употреблением алкоголя, более высокими Т- и N-стадиями заболевания, поскольку неблагоприятные факторы у пациентов с ВПЧ-отрицательными ПККР были выражены более отчетливо. В группе ВПЧ-положительной ПККР 30 % больных курили, 15 % – употребляли алкоголь; в группе ВПЧ-отрицательной ПККР эти показатели составили 59 и 41 % соответственно. Низкая стадия опухоли как положительный предиктор отмечалась у 38 % больных с положительным ВПЧ-статусом и у 6 % – с отрицательным ВПЧ-статусом.

Также проанализирована взаимосвязь ВПЧ-статуса и экспрессии маркеров PD-L1 и p53 в изучаемых образцах. После разделения пациентов по ВПЧ-статусу референсное значение экспрессии p16^{INK4a} показало наиболее существенную корреляцию с p53. Сверхэкспрессия p16^{INK4a} сопровождалась положительной

реакцией PD-L1 в 46 % (6/13); ни одного случая положительной экспрессии мутантного типа p53 не наблюдалось. Важно отметить, что дикий тип p53 идентифицирован только в 1 (3 %) случае в сочетании со сверхэкспрессией p16^{INK4a}. На рис. 2 продемонстрированы отсутствие окрашивания и интенсивное диффузное окрашивание белка p16^{INK4a}.

Положительная экспрессия PD-L1 наблюдалась в 57 % (17/30) случаев, из которых в 20 % (6/30) случаев выявлены высокие (PD-L1-H, TPS – 30–49 %, CPS – 30–49) и очень высокие (PD-L1-VH, TPS – ≥ 50 %, CPS – ≥ 50) уровни окрашивания. Хотя положительная экспрессия PD-L1 чаще всего определялась у пациентов с ВПЧ-отрицательным статусом (65 % случаев; 11/17), значительной корреляции между статусом ВПЧ и PD-L1 не обнаружено. Уникальное опухолевое микроокружение ПККР, локализующееся в основном в лимфоидных тканях миндалины и основании языка с высокой плотностью лимфоцитов, может объяснить более сильную экспрессию PD-L1. Согласно данным нашего исследования 71 % (12/17) случаев положи-

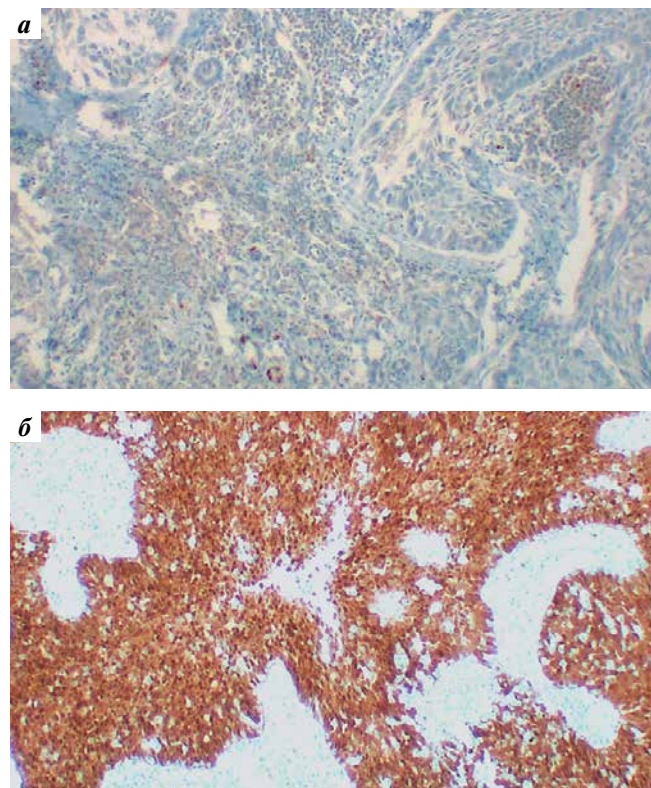


Рис. 2. Иммуногистохимическое исследование: а – отрицательная экспрессия p16^{INK4a} в образцах плоскоклеточной карциномы ротоглотки (ПККР); б – положительная экспрессия p16^{INK4a} в образцах ПККР (диффузная сверхэкспрессия p16^{INK4a}, характерная для ПККР, ассоциированной с вирусом папилломы человека). $\times 20$

Fig. 2. Immunohistochemical analysis: a – negative p16^{INK4a} expression in oropharyngeal squamous cell carcinoma (OSCC) samples; b – positive p16^{INK4a} expression in OSCC samples (diffuse p16^{INK4a} overexpression characteristic of OSCC associated with human papilloma virus). $\times 20$

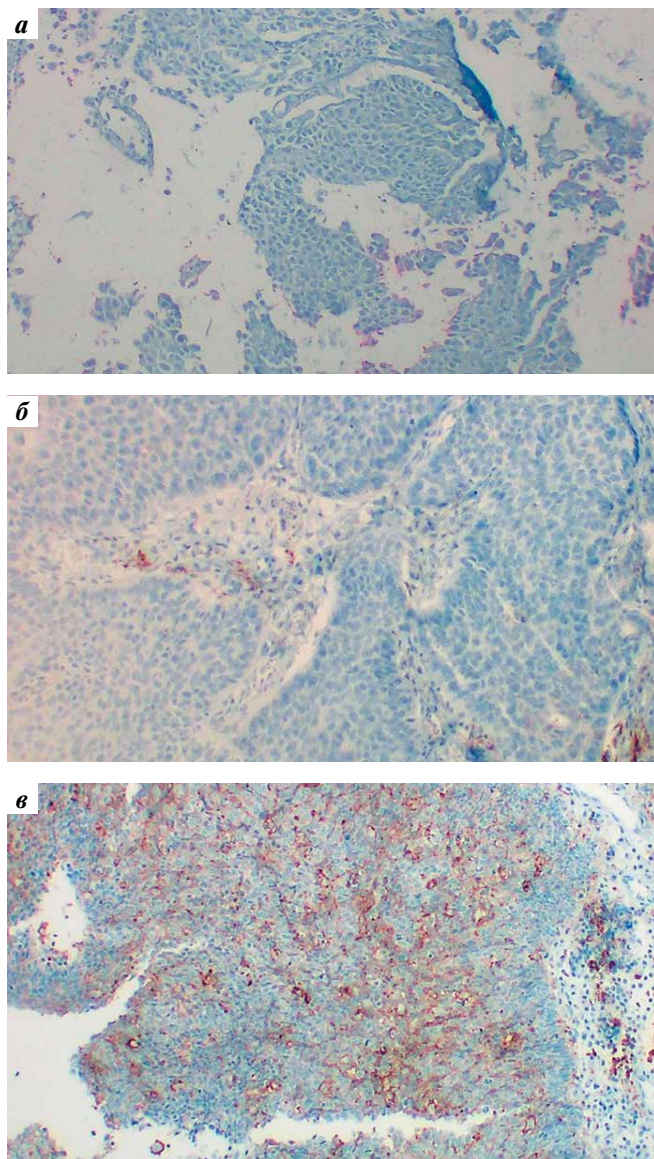


Рис. 3. Иммуногистохимическое исследование. Уровни экспрессии лиганда рецептора программируемой клеточной гибели 1: а – отсутствие экспрессии (TPS – 0 %, CPS – 0); б – низкий уровень (TPS >1 %, CPS >1), в – высокий уровень (TPS >50 %, CPS >50). $\times 20$

Fig. 3. Immunohistochemical analysis. Levels of expression of programmed death-ligand 1: а – absence of expression (TPS – 0 %, CPS – 0); б – low level (TPS >1 %, CPS >1), в – high level (TPS >50 %, CPS >50). $\times 20$

тельной экспрессии PD-L1 приходится на опухоли миндалин и основания языка, что еще раз подтверждает эту концепцию. На рис. 3 представлены разные уровни экспрессии PD-L1.

В некоторых исследованиях сообщалось, что курение оказывает иммунодепрессивное действие: при ПККР у нынешних курильщиков количество PD-L1-положительных клеток значительно ниже, чем у некурящих [11]. Наше исследование демонстрировало, что 65 % (11/17) пациентов с положительной экспрессией PD-L1 являлись нынешними курильщиками или курили в прош-

лом, а из 13 пациентов с отрицательной экспрессией PD-L1 только 23 (3/13) пациента оказались курильщиками. Причиной высокой частоты экспрессии PD-L1 у курящих больных может быть значительная мутационная нагрузка в опухолевых клетках, которая спровоцирована канцерогенной активностью сигаретного дыма. Высокомутантные опухоли с большей вероятностью продуцируют обильные опухолеспецифические эпитопы (неоантигены) и становятся мишенями для эффекторных Т-лимфоцитов. В таких условиях опухолевые клетки могут индуцировать высокую экспрессию белка PD-L1, чтобы инактивировать эффекторные Т-лимфоциты и создать иммуносупрессивную среду. В ходе ИГХ-исследований положительная экспрессия мутантного типа p53 наблюдалась в 50 % (15/30) образцов, отрицательная – в 47 % (14/30), положительная экспрессия p53 дикого типа – только в 3 % (1/30). Окрашивание p53 мутантного типа выявлено у 88 % (15/17) пациентов с отрицательным ВПЧ-статусом, при этом у 12 % (2/17) пациентов этой группы окрашивание белка p53 отсутствовало. У больных с положительным ВПЧ-статусом не обнаружено случаев положительной экспрессии мутантного типа p53, в 92 % (12/13) случаев выявлена отрицательная экспрессия, и, как указывалось выше, был только 1 случай положительной экспрессии дикого типа p53 (рис. 4).

В 33 % (5/15) образцов с положительным окрашиванием мутантного типа p53 наблюдался низкий уровень экспрессии этого белка (10–29 % окрашенных клеток), в 20 % (3/15) – средний (30–49 % окрашенных клеток), в 27 % (4/15) – высокий (50–79 % окрашенных клеток), в 20 % (3/15) – очень высокий (≥ 80 % окрашенных клеток).

У пациентов, не получавших предоперационную терапию, экспрессия PD-L1 выявлялась чаще в образцах опухоли из резекционного образца. Высокая и очень высокая экспрессия PD-L1 наблюдалась в 6 (35 %) из 17 образцов с положительной экспрессией этого белка. В 2 случаях обнаружена более сильная экспрессия PD-L1 в периферических тканях опухолевых образцов на границе между инвазивным краем и воспаленной стромой (рис. 5). Дифференциальная экспрессия PD-L1 скорее всего связана с воспалительной микросредой, представленной инфильтрирующими опухоль лимфоцитами. В основном они относятся к Т-клеточной линии и представляют собой наиболее достоверный морфологический признак клеточно-опосредованного противоопухолевого иммунитета. Периферическая область опухоли представляет собой место сопротивления, где происходит физический контакт между опухолью и иммунной системой хозяина. Согласно данным, представленным на рис. 5, в строме фактически отсутствуют PD-L1-положительные клетки, что может свидетельствовать о более высокой экспрессии PD-L1 на мембране опухолевых клеток по сравнению со стромальными клетками. Однако, если проводить ИГХ-анализ

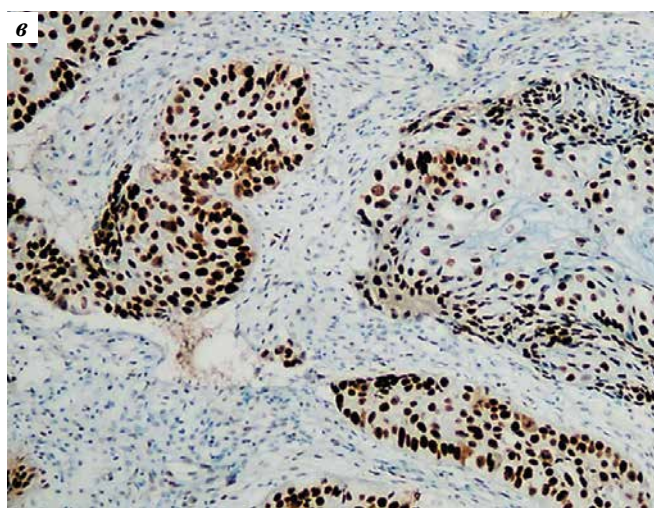
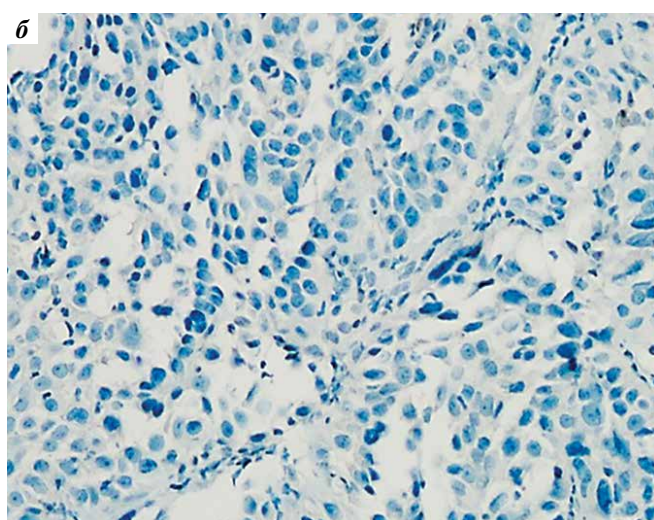
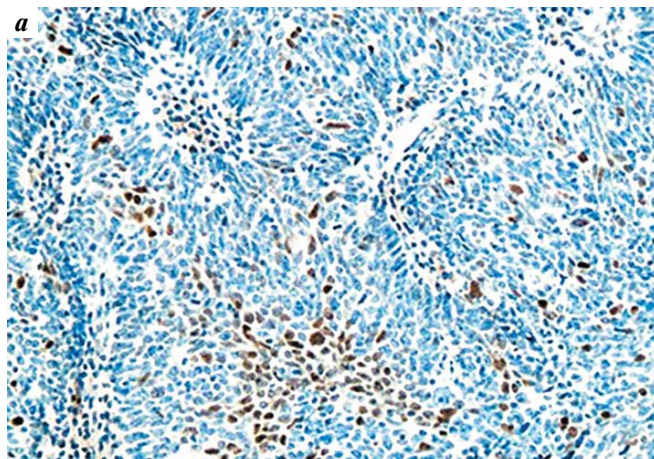


Рис. 4. Иммуногистохимическое исследование: а – дикий тип p53 (ядерное окрашивание в 25 % опухолевых клеток); б – мутантный тип p53 (полное отсутствие окрашивания); в – мутантный тип p53 с высоким уровнем экспрессии (ядерное окрашивание в 70 % опухолевых клеток). $\times 20$

Fig. 4. Immunohistochemical analysis: a – wild type p53 (nuclear staining in 25 % of tumor cells); б – mutant type p53 (complete absence of staining); в – mutant type p53 with high expression level (nuclear staining in 70 % of tumor cells). $\times 20$

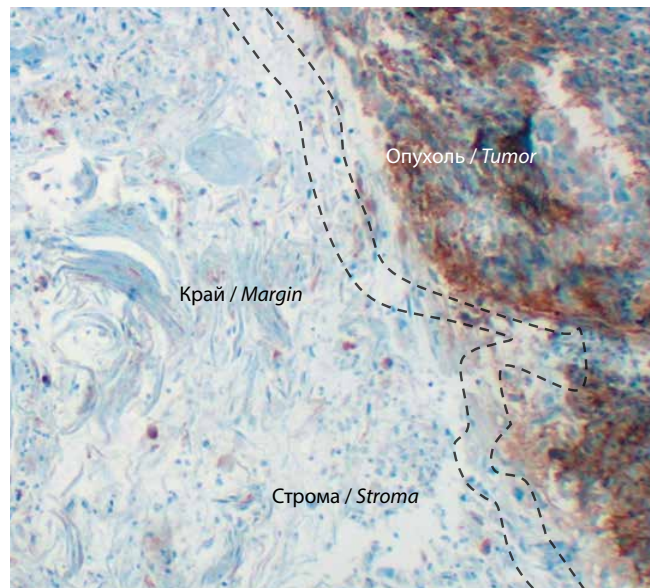


Рис. 5. Дифференциальная экспрессия лиганда рецептора программируемой клеточной гибели 1 в разных участках образца

Fig. 5. Differential programmed death-ligand 1 expression in various parts of a sample

на рецептор программируемой клеточной гибели 1 (programmed cell death 1, PD-1), то в строме тоже можно обнаружить большое количество окрашенных эффекторных Т-клеток.

Обсуждение

Поскольку частота встречаемости ВПЧ-положительной ПККР увеличивается, выявление ВПЧ-статуса является важным методом, позволяющим улучшить клинические исходы. Простота, низкая стоимость, надежность и высокая чувствительность определения экспрессии p16^{INK4a} с помощью ИГХ-исследования дают основание считать его надежным маркером и широко применять на практике. Сверхэкспрессия p16^{INK4a} – один из основных косвенных прогностических маркеров ВПЧ-положительной ПККР (чувствительность – 96,8 %, специфичность – 83,8 %) [12].

Было выявлено, что пациенты с ПККР и положительным ВПЧ-статусом были несколько моложе, чем пациенты с данной патологией и отрицательным ВПЧ-статусом. Однако факторов риска, связанных с образом жизни, у больных ВПЧ-отрицательной ПККР было больше. Кроме того, методы лечения значительно не различались в нашей когорте в зависимости от ВПЧ-статуса, что может быть связано с тем, что трансоральная роботизированная микрохирургия этим пациентам проводится нечасто. Общее состояние больных ВПЧ-отрицательной ПККР по шкале Восточной кооперативной онкологической группы (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) оказалось хуже, чем у пациентов с ВПЧ-положительной ПККР. Возможно, это связано с коморбидным статусом (наличием

сопутствующей патологии), возрастом, вредными привычками и характеристиками опухоли (Т- и N-статусом). Однако частота курения в группе больных с отрицательным ВПЧ-статусом была почти 2 раза выше, чем в группе больных с положительным ВПЧ-статусом, что может свидетельствовать о том, что курение является дополнительным немаловажным прогностическим фактором. Сверхэкспрессия p16^{INK4a} тесно связана с отсутствием экспрессии мутантного типа p53, что определяет редкое возникновение aberrаций в гене *T353* у пациентов с положительным ВПЧ-статусом.

В целом ВПЧ-статус (p16^{INK4a}), интенсивность экспрессии PD-L1 и p53, курение, употребления алкоголя, работоспособность (по шкале ECOG), возраст пациентов и стадия опухоли по классификации TNM сильно влияли на результаты, и в соответствии с этими показателями пациенты были стратифицированы. Клинико-демографические (немолекулярные) факторы демонстрируют взаимосвязь с экспрессией молекулярных маркеров, которые различаются в зависимости от статуса ВПЧ. Следовательно, зачастую отбор пациентов для индивидуализации лечения зависит исключительно от экспрессии p16^{INK4a} как показателя вирусной этиологии и улучшения показателей выживаемости [13–15]. Согласно данным нашего исследования стратификация пациентов на основе только одного маркера приводит к риску неправильной оценки прогноза клинического течения ПККР, особенно для больных с наличием других факторов высокого риска.

Белок p16^{INK4a} является супрессором опухоли и ингибитором циклинзависимой киназы 4a (INK4a, INhibitors of CDK4). Он кодируется геном ингибитора циклинзависимой киназы 2A (*CDKN2A*), который расположен на хромосоме 9p21.3 и имеет длину 8,5 т. п. н. [16]. Белок p16^{INK4a} состоит из 156 аминокислот и является негативным регулятором клеточного цикла. Его молекулярная масса равна 16 кДа. В нормальных клетках p16^{INK4a} путем аллостерической регуляции ингибирует циклинзависимую киназу 4/6 (*CDK4/6*), которая предотвращает фосфорилирование белка ретинобластомы (Rb) и таким образом ингибирует высвобождение фактора E2 (E2F), останавливая клеточный цикл в точке рестрикции G₁/S. В опухолевых клетках, инфицированных ВПЧ, белок E7 локализуется в ядре клетки, где он связывается с Rb и вызывает быструю кальпаин-опосредованную протеасомную деградацию. Таким образом, опосредственное E7 расщепление Rb постоянно активирует ген *E2F*, что приводит к быстрому и постоянному переходу клетки в S-фазу [17, 18]. Расщепление опухолевого супрессора Rb белком E7 и стойкая экспрессия гена *E2F* создают условия для эпигенетического перепрограммирования клетки-хозяина посредством E7-зависимой индукции модификаторов гистонов EZH2 и KDM6B. Ингибирование каталитической субъединицы комплекса белков поликомб-груп-

пы (PcG) модификатора гистонов zest гомолога энхансера 2 (enhancer of zest homolog 2, EZH2) приводит к потере гистон-метилтрансферазной активности этого комплекса, что, в свою очередь, вызывает эпигенетическую стабилизацию экспрессии гена *CDKN2A* (рис. 6) [18].

Лизин(К)-специфическая деметилаза 6B (lysine (K) – specific demethylase 6B, KDM6B) может противодействовать эффекту EZH2 и удалять все 3 моно-, ди- или триметильные группы из метилированных гистонов и таким образом активировать ген *CDKN2A* [18]. Эпигенетическая активация гена *CDKN2A* приводит к гиперэкспрессии белка p16^{INK4a} как в цитоплазме, так и в ядре ВПЧ-инфицированных опухолевых клеток. Такое диффузное накопление белка p16 рассматривается как основной прогностический маркер транскрипционно активной ВПЧ-инфекции. Кроме того, постоянная активация E2F индуцирует экспрессию гена ядерного антигена пролиферирующих клеток (proliferating cell nuclear antigen, *PCNA*), циклина E, *CDK2* и других мышиных генов для прогрессирования клеточного цикла (см. рис. 6).

Результаты нашего исследования показали, что одними из наиболее существенных различий между ВПЧ-положительной и ВПЧ-отрицательной ПККР являются изменения функции белка-супрессора опухоли p53. Этот белок участвует в различных клеточных процессах, таких как апоптоз, дифференцировка, контроль клеточного цикла и восстановление повреждений ДНК. Он кодируется геном *TP53*, расположенным на хромосоме 17p13.1, и состоит из 393 аминокислотных остатков и 25 772 пар оснований [19, 20]. Как было сказано выше, потеря функции Rb и E7 и связанное эпигенетическое перепрограммирование клетки приводят к стойкой активации гена *CDKN2A*, который также кодирует белок p14^{ARF}. Сверхэкспрессия p14^{ARF} значительно сильнее ингибирует активность *MDM2* (mouse double minute 2) – главного негативного регулятора p53. В результате стабилизируется хранитель генома p53, который может привести к остановке клеточного цикла и апоптозу. Впрочем, белки E6 ВПЧ высокого канцерогенного риска используют разные механизмы, чтобы препятствовать онкосупрессорной функции p53. Они образуют тримерный комплекс E6-E6AP-p53, который приводит к деградации p53 через убиквитин-зависимую протеолитическую систему. При этом экспрессия дикого типа p53 поддерживается на низком уровне, и инфицированные клетки могут избежать апоптоза и остановки клеточного цикла [21].

В настоящее время признано, что ВПЧ-положительная ПККР проявляет более сильный противоопухолевый иммунный ответ по сравнению с ВПЧ-отрицательной ПККР. Однако недавние исследования показывают, что регуляция противоопухолевого иммунитета может быть очень сложной, и даже обнаружение персистенции

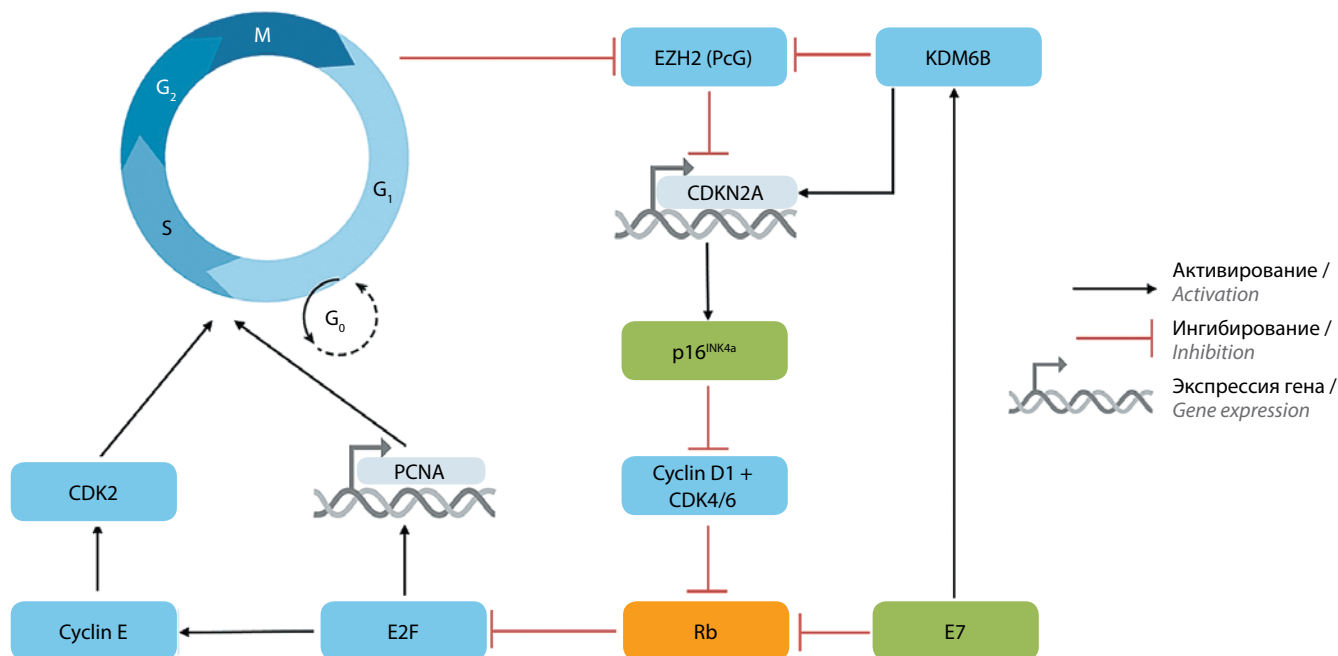


Рис. 6. Нарушение клеточного цикла онкогеном E7 вируса папилломы человека. G₀ – фаза покоя клеточного цикла; M – фаза митоза (интерфаза); G₁ – пресинтетическая фаза; G₂ – постсинтетическая фаза; S – синтетическая фаза

Fig. 6. Cell cycle disruption by human papilloma virus E7 oncogene. G₀ – cell cycle resting phase; M – mitosis (interphase); G₁ – presynthetic phase; G₂ – post synthetic phase; S – synthetic phase

ВПЧ у больных не позволяет в полной мере выявить неизвестные аспекты [22]. Это подтверждается наличием положительной экспрессии PD-L1 в нашем исследовании в группе пациентов как с ВПЧ-положительной (46 % случаев), так и с ВПЧ-отрицательной (65 % случаев) ПККР. Определение экспрессии белков PD-L1 и p53 и оценка их связи с другими факторами могут помочь раскрыть уникальные клиническо-молекулярные характеристики ПККР. Один из основных способов иммуносупрессии микроокружения опухоли заключается в том, что взаимодействие PD-L1 на мембране ВПЧ-инфицированных опухолевых клеток с PD-1, экспрессируемым на мембранах эффекторных Т-клеток, вызывает инактивацию клеточно-опосредованного адаптивного иммунного ответа против опухолей [22]. PD-L1 играет большую роль в уклонении опухолевых клеток от иммунитета и может ускорять их рост, способствуя апоптозу среди антигенспецифических и опухоль-реактивных Т-клеток [23–25]. Моноклональные антитела, нацеленные либо на PD-1, либо на PD-L1, восстанавливают противоопухолевый адаптивный иммунитет и составляют основу современной иммунотерапии рака в клинической онкологии [26–28].

Сверхэкспрессия p16^{INK4a} в настоящее время рассматривается в качестве критерия принятия решения о деэскалации лечения при ВПЧ-положительной ПККР, что снизит острую и долгосрочную токсичность, связанную с терапией. Однако с учетом умеренной

специфичности p16^{INK4a} в некоторых дискордантных случаях при ПККР, вызванной ВПЧ, были высказаны опасения, что пациенты могут получать недостаточное лечение. В нашем исследовании определение экспрессии p16^{INK4a} с помощью ИГХ-анализа было единственным релевантным тестом для установления статуса ВПЧ у пациентов с ПККР. Для увеличения его прогностической значимости мы использовали дополнительные молекулярные маркеры – PD-L1 и p53, которые играют большую роль в канцерогенной трансформации и дальнейшем прогрессировании ПККР.

Заключение

Таким образом, выявление надежных прогностических маркеров помогает раскрыть уникальные клинико-молекулярные особенности заболевания и принять правильное решение в сложных клинических обстоятельствах. Помимо определения статуса ВПЧ изучение экспрессии молекулярных маркеров PD-L1 и p53, а также клинико-демографических характеристик и факторов риска, связанных с образом жизни, повысит точность стратификации риска у больных ПККР. Выявление особенностей молекулярного профиля ПККР поможет лучше понять биологические особенности опухоли и усовершенствовать профилактику и лечение данной патологии. Данные, полученные в ходе исследования, позволяют выявить частоту обнаружения ВПЧ при ПККР, что отражает зависимость

фенотипического проявления опухоли от молекулярных особенностей вируса. Созданная нами панель, состоящая из 3 молекулярных маркеров (p16^{INK4a}, PD-L1 и p53), возможно, откроет новые горизонты в точном прогнозировании, стратификации риска и понимании молекулярных особенностей ПККР. Это, в свою очередь, поможет клиницистам в принятии решения об индивидуальном лечении, в том числе о деэскалации

терапии для оптимизации результатов. Хотя пациенты с ВПЧ-положительной ПККР имеют лучший прогноз по сравнению с пациентами с ВПЧ-отрицательной ПККР, у значительной части больных все еще возникают рецидивы после первоначального лечения и существует риск смертельного исхода. Для подтверждения этих выводов необходимы дополнительные более крупные исследования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. De Martel C., Georges D., Bray F. et al. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. *Lancet Glob Health* 2020;8(2):e180–90. DOI: 10.1016/S2214-109X(19)30488-7
2. Bravo I.G., Féllez-Sánchez M. Papillomaviruses: viral evolution, cancer and evolutionary medicine. *Evol Med Pub Health* 2015;1:32–51. DOI: 10.1093/emph/eov003
3. Chaturvedi A.K., Engels E.A., Pfeiffer R.M. et al. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *J Clin Oncol* 2011;29(32):4294–301. DOI: 10.1200/JCO.2011.36.4596
4. Gillison M.L., Chaturvedi A.K., Anderson W.F., Fakhry C. Epidemiology of human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2015;33(29):3235–42. DOI: 10.1200/JCO.2015.61.6995
5. Gelwan E., Malm I.J., Khararjian A. et al. Nonuniform distribution of high-risk human papillomavirus in squamous cell carcinomas of the oropharynx: rethinking the anatomic boundaries of oral and oropharyngeal carcinoma from an oncologic HPV perspective. *Am J Surg Pathol* 2017;41(12):1722–8. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000929
6. Castellsagué X., Alemany L., Quer M. et al. ICO international HPV in Head and Neck Cancer Study Group. HPV involvement in head and neck cancers: comprehensive assessment of biomarkers in 3680 Patients. *J Natl Cancer Inst* 2016;108(6):djv403. DOI: 10.1093/jnci/djv403
7. Carlander A.F., Jakobsen K.K., Bendtsen S.K. et al. A contemporary systematic review on repartition of HPV-positivity in oropharyngeal cancer worldwide. *Viruses* 2021;13:1326. DOI: 10.3390/v13071326
8. Berman T.A., Schiller J.T. Human papillomavirus in cervical cancer and oropharyngeal cancer: one cause, two diseases. *Cancer* 2017;123(12):2219–29. DOI: 10.1002/ncr.30588
9. Sinha P., Karadaghy O.A., Doering M.M. et al. Survival for HPV-positive oropharyngeal squamous cell carcinoma with surgical *versus* non-surgical treatment approach: a systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol* 2018;86:121–31. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2018.09.018
10. Lewis J.S., Beadle B., Bishop J.A. et al. Human papillomavirus testing in head and neck carcinomas: guideline from the College of American Pathologists. *Arch Pathol Lab Med* 2018;142(5): 559–97. DOI: 10.5858/arpa.2017-0286-CP
11. De la Iglesia J.V., Slebos R.J.C., Martin-Gomez L. et al. Effects of tobacco smoking on the tumor immune microenvironment in head and neck squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2020;26(6):1474–85. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-1769
12. Budu V.A., Decuseară T., Balica N.C. et al. The role of HPV infection in oropharyngeal cancer. *Rom J Morphol Embryol* 2019;60(3):769–73.
13. Dogan S., Xu B., Sumit Middha S. et al. Identification of prognostic molecular biomarkers in 157 HPV-positive and HPV-negative squamous cell carcinomas of the oropharynx. *Int J Cancer* 2019;145(11):3152–62.
14. Wägnér S., Prigge E.S., Wuerdemann N. et al. Evaluation of p16^{INK4a} expression as a single marker to select patients with HPV-driven oropharyngeal cancers for treatment de-escalation. *Br J Cancer* 2020;123(7):1114–22. DOI: 10.1038/s41416-020-0964-x
15. Пхешхова Б.Г., Мудунов А.М., Азизян Р.И. и др. Оценка распространенности ВПЧ-положительного плоскоклеточного рака ротоглотки на примере отдельной выборки в Российской Федерации. *Опухоли головы и шеи* 2022;12(1):72–8. DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-1-72-78
16. Pkheskhkova B.G., Mudunov A.M., Azizyan R.I. et al. Estimation of the prevalence of Hpv-positive squamous cell carcinoma of the oropharynx on the example of a separate sample in the Russian federation. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2022;12(1):72–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-1-72-78
17. Serra S., Chetty R. p16. *J Clin Pathol* 2018;71(10):853–8. DOI: 10.1136/jclinpath-2018-205216
18. Kono T., Laimins L. Genomic instability and DNA damage repair pathways induced by human papillomaviruses. *Viruses* 2021;13(9):1821. DOI: 10.3390/v13091821
19. 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
20. Hu J., Cao J., Topatana W., Juengpanich S. et al. Targeting mutant p53 for cancer therapy: direct and indirect strategies. *J Hematol Oncol* 2021;14(1):157. DOI: 10.1186/s13045-021-01169-0
21. Caponio V.C.A., Troiano G., Adipietro I. et al. Computational analysis of TP53 mutational landscape unveils key prognostic signatures and distinct pathobiological pathways in head and neck squamous cell cancer. *Br J Cancer* 2020;123(8):1302–14. DOI: 10.1038/s41416-020-0984-6
22. Mittal S., Banks L. Molecular mechanisms underlying human papillomavirus E6 and E7 oncoprotein-induced cell transformation. *Mutat Res Rev* 2017;772:23–35. DOI: 10.1016/j.mrrrev.2016.08.001
23. Munari E., Mariotti F.R., Quatrini L. et al. PD-1/PD-L1 in cancer: pathophysiological, diagnostic and therapeutic aspects. *Int J Mol Sci* 2021;22:5123. DOI: 10.3390/ijms22105123
24. Salmaninejad A., Khoramshahi V., Azani A. et al. PD-1 and cancer: molecular mechanisms and polymorphisms. *Immunogenetics* 2017;70(2):73–86. DOI: 10.1007/s00251-017-1015-5
25. Steinbach A., Riemer A.B. Immune evasion mechanisms of human papillomavirus: an update. *Int J Cancer* 2018;142(2):224–9. DOI: 10.1002/ijc.31027

25. Paolino G., Pantanowitz L., Barresi V. et al. PD-L1 evaluation in head and neck squamous cell carcinoma: Insights regarding specimens, heterogeneity and therapy. *Pathol Res Pract* 2021;226:153605. DOI: 10.1016/j.prp.2021.153605
26. Yang W.F., Wong M.C.M., Thomson P.J. et al. The prognostic role of PD-L1 expression for survival in head and neck squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol* 2018;86:81–90. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2018.09.016
27. Solomon B., Young R.J., Bressel M. et al. Prognostic significance of PD-L1(+) and CD8(+) immune cells in HPV(+) oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Cancer Immunol Res* 2018;6(3):295–304. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-17-0299
28. Lyford-Pike S., Peng S., Young G.D. et al. Evidence for a role of the PD-1: PD-L1 pathway in immune resistance of HPV-associated head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Res* 2013;73(6):1733–41. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-2384

Вклад авторов

Д.Ш. Полатова, А.Ю. Мадаминов: разработка концепции и дизайна исследования, руководство исследовательской группой, написание текста статьи, редактирование;

А.В. Савкин, А.И. Нуржабов, Н.К. Асамединов, Д.А. Ибрагимова: анализ полученных данных, проведение статистического анализа, написание чернового варианта статьи;

Р.Р. Давлетов, С.К. Насиров: проведение иммуногистохимического анализа и микроскопии.

Authors' contribution

D.Sh. Polatova, A.Yu. Madaminov: development of the concept and design of the study, leadership of the research group, article writing, editing;

A.V. Savkin, A.I. Nurzhabov, N.K. Asamedinov, D.A. Ibragimova: analysis of the data obtained, statistical analysis, writing a draft version of the article;

R.R. Davletov, S.K. Nasirov: conducting immunohistochemical analysis and microscopy.

ORCID авторов / ORCID of authors

Д.Ш. Полатова / D.Sh. Polatova: <https://orcid.org/0000-0001-8128-2553>

А.Ю. Мадаминов / A.Yu. Madaminov: <https://orcid.org/0000-0003-0064-3746>

А.В. Савкин / A.V. Savkin: <https://orcid.org/0000-0002-3416-5837>

А.И. Нуржабов / A.I. Nurzhabov: <https://orcid.org/0000-0002-8026-9944>

Н.К. Асамединов / N.K. Asamedinov: <https://orcid.org/0000-0001-5225-1539>

Д.А. Ибрагимова / D.A. Ibragimova: <https://orcid.org/0009-0000-4488-7270>

Р.Р. Давлетов / R.R. Davletov: <https://orcid.org/0000-0002-9191-4128>

С.К. Насиров / S.K. Nasirov: <https://orcid.org/0009-0005-1069-4645>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 07.06.2022. **Принята к публикации:** 12.12.2022.

Article submitted: 07.06.2022. **Accepted for publication:** 12.12.2022.

DOI: 10.17650/2222-1468-2023-13-2-57-64



Реактивные астроциты и глиобластома: есть ли новые мишени для более эффективной противоопухолевой терапии?

Е.Е. Тягунова¹, В.З. Доброхотова^{1,2}, А.О. Душина³

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

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

³ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», 115409 Москва, Каширское шоссе, 31

Контакты: Екатерина Евгеньевна Тягунова katerina.tyagunova@yandex.ru

Введение. Астроциты в мозге у здорового человека выполняют ряд защитных функций, способствуют поддержанию функциональной активности нейронов и их синапсов. Однако при некоторых патологических состояниях они изменяют свой фенотип на реактивный и могут как ремоделировать поврежденные участки, так и способствовать усилению агрессии и инвазивности глиом.

Цель исследования – разностороннее изучение особенностей реактивных астроцитов и химио- и радиорезистентности глиом, ассоциированной с этими астроцитами.

Материалы и методы. Проанализированы статьи из баз данных Elsevier, PubMed, Scopus, Google Scholar, Embase, Web of Science, The Cochrane Library, Global Health, CyberLeninka и RSCI. При отборе статей учитывались системы индексирования журналов и цитируемость статей, научная новизна исследований, статистическая значимость полученных в них результатов. Исключались публикации с дублированием результатов предыдущих работ. В ходе исследования систематизированы данные о взаимном влиянии реактивных астроцитов и клеток глиом.

Результаты. Астроциты мозга здоровых людей весьма изменчивы и гетерогенны, что дополнительно усложняет интерпретацию опубликованных исследований. При этом реактивные астроциты способствуют повышению химиорезистентности и радиорезистентности глиом разных степеней злокачественности. Вместе с тем точные механизмы управления взаимодействием между реактивными астроцитами и клетками глиом, которые способствовали меньшему прогрессированию и инвазии опухоли или ее регрессии, до сих пор не установлены. Однако данное направление исследований сейчас активно развивается и является перспективным в связи с возможностью дополнительного воздействия на глиомы.

Заключение. На данный момент нет эффективного лечения, способного справиться с глиомами, все существующие методики терапии направлены лишь на увеличение продолжительности жизни пациентов с глиомами. Результаты недавних исследований говорят о том, что, вероятно, текущая недостаточная эффективность химио- и радиотерапии может быть связана с весьма тесными взаимоотношениями опухолевых клеток и опухолеассоциированными реактивными астроцитами за счет их взаимного поддерживающего эффекта. Поэтому решение проблемы неизлечимости пациентов с глиомами может крыться в комплексном воздействии и на опухолевые клетки, и на их микроокружение.

Ключевые слова: глиомы, глиобластомы, реактивные астроциты, химиорезистентность, радиорезистентность, возрастная изменчивость астроцитов, темозоломид

Для цитирования: Тягунова Е.Е., Доброхотова В.З., Душина А.О. Реактивные астроциты и глиобластома: есть ли новые мишени для более эффективной противоопухолевой терапии? Опухоли головы и шеи 2023;13(2):57–64. DOI: 10.17650/2222-1468-2023-13-2-57-64

Reactive astrocytes and glioblastoma: are there new targets for more effective antitumor therapy?

E.E. Tyagunova¹, V.Z. Dobrokhotova^{1,2}, A.O. Dushina³

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

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

³National Research Nuclear University MEPhI (Moscow Engineering Physics Institute); 31 Kashirskoe Shosse, Moscow 115409, Russia

Contacts: Ekaterina Evgenievna Tyagunova katerina.tyagunova@yandex.ru

Introduction. Astrocytes in the brain of a healthy person perform a number of protective functions, contribute to maintaining the functional activity of neurons and their synapses. However, in some pathological conditions, they change their phenotype to a reactive one and can both remodel damaged areas and contribute to increased aggression and invasiveness of gliomas.

Aim. To comprehensively study the features of reactive astrocytes and the chemo- and radioresistance of gliomas associated with reactive astrocytes.

Materials and methods. The authors analyzed articles from the databases Elsevier, PubMed, Scopus, Google Scholar, Embase, Web of Science, The Cochrane Library, Global Health, CyberLeninka and RSCI. When selecting articles, the indexing systems of journals and the citation of articles, the scientific novelty of research, the statistical significance of the results obtained in them were taken into account, publications with duplication of the results of previous studies were excluded. In the course of the study, data on the mutual influence of reactive astrocytes and glioma cells were systematized.

Results. Astrocytes of the brain of healthy people are highly variable and heterogeneous, which further complicates the interpretation of published studies. At the same time, reactive astrocytes contribute to an increase in the chemoresistance and radioresistance of gliomas of different degrees of malignancy. At the same time, the exact mechanisms for controlling the interaction between reactive astrocytes and glioma cells, which contributed to less progression and invasion of the tumor or its regression, have not yet been established. However, this direction is now actively developing and is promising due to the possibility of additional effects on gliomas.

Conclusion. At the moment, there is no effective treatment that can cope with gliomas, all existing treatment methods are aimed only at increasing the life expectancy of patients with gliomas. The results of recent studies suggest that, probably, the current insufficient effectiveness of chemo- and radiotherapy may be associated with a very close relationship between tumor cells and tumor-associated reactive astrocytes due to their mutual supportive effect. Therefore, the solution to the problem of incurable patients with gliomas may lie in a complex effect on both tumor cells and their microenvironment.

Keywords: gliomas, glioblastomas, reactive astrocytes, chemoresistance, radioresistance, age variability of astrocytes, temozolomide

For citation: Tyagunova E. E., Dobrokhotova V. Z., Dushina A. O. Reactive astrocytes and glioblastoma: are there new targets for more effective antitumor therapy? *Oпуkholi golovy i шеi = Head and Neck Tumors* 2023;13(2):57–64. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2023-13-2-57-64

Введение

Первые исследования активности и особенностей реактивных астроцитов были опубликованы в 1972 г. [1, 2] и посвящены изучению связи этих клеток с эпилепсией, а также различий между опухолевыми астроцитами и реактивными астроцитами при оценке активности их глутаматдегидрогеназы. Однако связывать активность реактивных астроцитов микроокружения глиобластомы и прогрессирование роста и инвазии самой опухоли начали лишь в последнее десятилетие в связи с появлением ряда работ, в которых затрагивались вопросы развития, изменения и особенностей метаболизма глиом. Тем не менее взаимодействия клеток микроокружения опухоли друг с другом и с опухолью еще недостаточно изучены [3, 4]. Это направление исследований сейчас весьма перспективно и ориентировано на поиск мишеней для лекарственных препаратов не только на самих опухолевых клетках, но и на клетках микроокружения опухоли, воздействие на которые оказывало бы супрессивный эффект на прогрессию и дальнейшую инвазию (локальный рост и миграцию опухолевых клеток в окружающие отделы головного мозга) опухоли или уменьшало перmissive эффект микроокружения.

Благодаря ряду исследований [5–7] стало известно, что в состав микроокружения глиобластом входят:

- реактивные астроциты (<0,5 %) [8]; при этом вопрос об активации А1 субпопуляции астроцитов микроокружения глиобластомы остается открытым [9];
- макрофаги/микроглия (резидентные макрофаги центральной нервной системы) (>95 %);
- дендритные клетки (4,5 %) [5–7], которые мигрировали либо из других областей головного мозга, либо из периферической крови [10–12].

Наибольший интерес на данный момент представляет популяция альтернативно активированных астроцитов (А2-специфических реактивных астроцитов), возникающая в ишемических условиях. Данная популяция участвует в образовании рубцов и защищает нейроны и синапсы путем высвобождения нейротрофических факторов и тромбоспондинов [13, 14].

Несмотря на крайне небольшое процентное содержание реактивных астроцитов в составе микроокружения опухоли, считается, что именно они вносят большой вклад в прогрессию опухоли и развитие осложнений (в том числе за счет сходства с астроцитами мозга плода [7]: благодаря активной пролиферации эти

клетки могут образовывать рубцы, потенциально обладающие эпилептической активностью [7, 9]).

Стоит отметить, что миелоидные клетки-супрессоры (MDSC) усиливают рост, выживаемость и распространение опухоли с помощью подавления воспаления, стимулирования ангиогенеза и ремоделирования внеклеточного матрикса [9, 10]. Однако данная тема исследована недостаточно: сведения о наличии супрессивного или перmissive эффекта для прогрессирования глиобластомы среди клеток неопухолевых популяций (клеток-предшественников олигодендроцитов, нейронов и зрелых олигодендроцитов) пока остаются довольно ограниченными, чтобы сделать однозначные выводы о роли этой популяции клеток в прогрессировании глиобластом [10, 15].

Цель исследования – разностороннее изучение особенностей реактивных астроцитов и химио- и радиорезистентности глиом, ассоциированной с этими астроцитами.

Материалы и методы

С целью изучения структурных и функциональных особенностей реактивных астроцитов, химио- и радиорезистентности глиом, ассоциированной с реактивными астроцитами, у пациентов с диагностированными глиомами мы проанализировали статьи, размещенные в базах данных Elsevier, PubMed, Scopus, Google Scholar, Embase, Web of Science, The Cochrane Library, EMBASE, Global Health, CyberLeninka и RSCI. Поиск велся преимущественно среди англоязычных статей; использовались следующие ключевые слова и их комбинации: “glioblastoma”, “glioma”, “glioblastoma and astrocytes”, “glioblastoma and reactive astrocytes”, “glioma and astrocytes”, “glioma and reactive astrocytes”, glioblastoma and reactive astrocytes and meta-analysis”, “glioblastoma and reactive astrocytes and clinical case”, “reactive astrocytes and age variability”, “temozolomide and reactive astrocytes”.

Оценка приемлемости используемых источников осуществлялась в несколько этапов:

- 1) отбор статей на основе просмотренных заголовков, абстрактов и полнотекстовых статей и их научной новизны;
- 2) анализ систем индексирования журнала, в котором была опубликована статья, и ее цитируемости с момента публикации;
- 3) оценка статистической значимости полученных результатов;
- 4) отбор статей со статистически значимыми данными.

Астроциты: не бывает только черного или белого

Известно, что на астроциты в головном мозге млекопитающих приходится почти 50 % от общего числа клеток [16]. Они участвуют в поддержании жизнеспособности и функциональной активности нейронов

(в том числе за счет повышения миелинизации аксонов и дендритов) [17, 18]. Кроме того, астроциты принимают участие в формировании, развитии и поддержании нейронных цепей: секретируемые этими клетками биологически активные вещества индуцируют образование функциональных синапсов *in vivo* и *in vitro*, которые без данной стимуляции возникают в меньшем количестве [19–28]. Однако астроциты разрушают ряд синапсов в процессе развития [29–32], что способствует поддержанию баланса в появлении новых и исчезновении старых синапсов. Кроме того, астроциты контролируют функциональную активность «подопечных» синапсов: поддерживают оптимальный внеклеточный уровень калия [33–35], участвуют в переработке нейротрансмиттеров. К тому же концевые ножки этих клеток способствуют образованию гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), разграничивающего циркулирующую кровь и внеклеточную жидкость.

Велико значение астроцитов и как компонента микроокружения:

- при изменении активности глутаматергических синапсов и регулировании концентрации кальция (Ca^{2+}) в концевых ножках астроцитов высвобождаются глутаматергические синапсы, воздействующие на миоциты сосудов и тем самым регулирующие мозговой кровоток [36];
- при некоторых патологиях центральной нервной системы астроциты превращаются в реактивные астроциты, т.е. происходит реактивный астроглиоз. Например, в ишемических условиях для А2 субпопуляции свойственны гипертрофия с ир-регуляцией промежуточных филаментов (в том числе нестенина, виментина, глиального фибриллярного кислого белка (GFAP)) и пролиферация. Подобное наблюдается и при черепно-мозговых травмах, эпилепсии, нейродегенеративных заболеваниях (чаще всего при болезни Альцгеймера [37, 38]); при этом, видимо, при данных патологических состояниях реактивные астроциты имеют как сходства, так и различия [37, 38]. В 2016 г. появились сведения о том, что астроциты могут быть активированы опухолевыми клетками и играть значительную роль в прогрессировании, инвазии и ангиогенезе опухолевой массы [39];
- реактивные астроциты при острых повреждениях головного мозга (например, при черепно-мозговых травмах, инсультах) и развитии опухоли образуют функциональный барьер (глиальный рубец), ограничивающий и регулирующий воспаление, ограничивающий очаг поражения, регулирующий и восстанавливающий ГЭБ. Считается, что подобные глиальные рубцы повышают синаптическую пластичность и инициируют реорганизацию нейронных цепей [40], но при этом могут препятствовать регенерации аксонов;

– реактивные астроциты могут высвобождать цитокины, хемокины, интерлейкины, оксид азота (NO) и другие биологически активные вещества, усиливающие нейровоспалительные реакции [41]. Тем не менее остается не до конца изученной регуляция баланса провоспалительных и противовоспалительных реакций в данной ситуации.

Астроциты: каков предел изменчивости и гетерогенности?

Важно отметить, что астроциты молекулярно и функционально гетерогенны, хорошо адаптируются к ряду условий в различных областях головного мозга [42, 43]. В исследовании В. Diaz-Castro и соавт. в 2021 г. [42] было показано, что эти клетки весьма изменчивы и пластичны, по крайней мере у здоровых людей в период от 7 мес до 65 лет. Данные об экспрессии генов у здоровых людей в детском возрасте крайне ограничены, поэтому это исследование представляет огромный интерес, несмотря на небольшое количество образцов (суммарно 44 шт.). При этом крайне интересен возраст пациентов: от 7 мес до 20 лет. Впервые в исследовании показано, что примерно в 8 лет происходит переключение активности генов астроцитов, продукт экспрессии которых участвует в транспорте ионов кальция и передаче сигналов с их помощью. Причем авторы весьма удачно выбрали для анализа гены: практически все представленные в исследовании гены полностью зеркально изменяют свою активность в этот «пороговый возраст». Так, гены *HNATL*, *EPHA6*, *CPNE6*, *TNNT1*, *ENPP5*, *LRAT*, *GADD45G*, *SLC14A1*, *DOCK5*, *S100A1*, *LPAR3*, *HPSE2*, *SNCG*, *SLC2A4*, *PRELP*, *DCHS2*, *MTIH*, до 8 лет гипохэкспрессирующиеся астроцитами, начиная с этого возраста, переходят в состояние гиперэкспрессии, и, наоборот, гиперэкспрессивные гены *TNC*, *IGFBP2*, *ID3*, *FABP7*, *RRM2*, *GPS6*, *HIST1H2AG*, *HIST1H2AL*, *HIST1H2AE* с 8 лет становятся гипохэкспрессивными ($p < 0,05$). Таким образом, с возрастом наблюдается down-регуляция (подавление) деления клеток и up-регуляция (стимуляция) генов ионного транспорта и передачи сигналов с помощью кальция во время созревания. Согласно данным В. Diaz-Castro и соавт. [42], подобная динамика сохраняется до 20 лет, при этом дальнейшие события, происходящие с возрастом, до сих пор остаются загадкой.

Кроме того, было обнаружено, что у группы здоровых людей 50–65 лет по сравнению с группой здоровых людей 21–50 лет отмечаются интересные статистически значимые ($p < 0,05$) закономерности [42]:

- снижение экспрессии генов *ATP5A1*, *RPL35*, *PGAM1*, *SLC13A5*, *SLC25A5*, ответственных за энергетический метаболизм астроцитов (в том числе метаболизм аденозинтрифосфата в митохондриях);
- снижение экспрессии генов *CHRD1* (стимулирует созревание синапсов [28]), *CSPG5* (стимулирует рост

нейритов, участвующих в ГАМКергических и глутаматергических взаимодействиях [44]), *OLFM1* (участвует в связывании синаптофизина и AMPAR) [43]), *SLC1A3* (детерминирует переносчик глутамата, выводит его из внеклеточного пространства; в норме высокоэкспрессируемый основной маркер астроцитов взрослого человека [12]; его гипохэкспрессия также наблюдается у перитуморальных реактивных астроцитов [43]), связанных с синаптической передачей импульсов астроцитами;

- повышение экспрессии генов *CCL2*, *IL6*, *LIF*, *SOCS3* (аналогичная гиперэкспрессия гена *SOCS3* наблюдается у реактивных астроцитов мышей [14]), ответственных за передачу сигналов цитокинами, продуцируемыми астроцитами; кроме того, эти данные свидетельствуют о повышении экспрессии генов, участвующих в воспалении: цитокиновой передаче сигнала, активации системы комплемента, продукции интерферонов);
- повышение экспрессии генов *CDKN1A* и *CDKN2A*, ассоциированных со старением астроцитов.

В связи с этим можно предположить, что с возрастом астроциты стремятся к переключению передачи синаптического сигнала на сигнал через сигнальные пути, опосредованные цитокинами, и за счет этого продлевают свое функционирование. По-видимому, передача сигналов посредством сигнальных путей является для астроцитов менее энергозатратной, чем синаптическая передача импульсов, к тому же она направлена на достижение гомеостаза этих клеток. Кроме того, было обнаружено, что подобные закономерности хорошо воспроизводились у 10-недельных и 2-летних мышей, что говорит о возможности дальнейшего сравнительного исследования данного аспекта у здоровых людей и мышей для разработки средств, замедляющих старение астроцитов и, вероятно, нервной ткани в целом на мышиных моделях [42].

Все это, в свою очередь, делает интерпретацию результатов других исследований, посвященных изучению реактивных астроцитов у пациентов с глиомами разных степеней злокачественности, весьма неоднозначной, поскольку не во всех источниках указывается, у пациентов какого возраста экспрессия каких генов снижается, а каких – повышается. К тому же возникают закономерные вопросы: Как изменяется экспрессия маркерных генов реактивных астроцитов с возрастом? и Можно ли их действительно считать маркерными, а не только отражающими возрастное изменение относительно более молодых или более пожилых пациентов? К сожалению, пока не удалось найти на них ответы в связи с ограниченностью данных по возрастной изменчивости экспрессии маркерных генов астроцитов как в норме, так и при патологии.

Астроциты и глиобластомы: порочный круг

По сравнению с другими клетками микроокружения астроциты самыми первыми контактируют с клетками глиомы [45]. Известно, что при таком контакте астроциты микроокружения приобретают реактивный фенотип с повышением экспрессии *GFAP* [25, 43], *TIMP1* и *VTM* [44].

Реактивные астроциты могут непосредственно взаимодействовать с клетками опухоли с помощью белка канала щелевого соединения connexin43 (Cx43) астроцитов и туннельных нанотрубок (TNT) между клетками глиомы и астроцитами [6]. Видимо, в связи с этим наблюдаются повышение экспрессии Cx43, а также усиление пролиферации и миграции клеток глиомы [45] и химиорезистентности (в ответ на воздействие темозоломида (TM3) Cx43 изменяет уровень экспрессии *Vcl-2* и *Wax2* в клетках глиомы человека LN229, ингибируя митохондриальный апоптотический ответ, и блокирует высвобождение цитохрома С из митохондрий, что также приводит к ингибированию апоптоза злокачественной клетки) [45].

При этом можно выделить следующие основные эффекты реактивных астроцитов:

- 1) гипоксипрессия у реактивных астроцитов генов-транспортеров глутамата *SLC1A2* и *SLC1A3*, утилизирующих глутамат из синаптической щели, приводит к устойчивому дисбалансу возбуждения и торможения в мозге [35];
- 2) наблюдаемая гипоксипрессия гена *KCNJ10*, кодирующего выпрямляющий калиевый канал Kir4.1, поглощающий калий из внеклеточного пространства после возбуждения нейронов, нарушает модуляцию возбудимости нейронов и, как следствие, часто сопровождается опухолеассоциированными эпилептическими припадками [42];
- 3) значительная гипоксипрессия генов *SLC1A2*, *SLC1A3* и *KCNJ10* в перитуморальных астроцитах способствует возникновению опухолеассоциированных эпилептических припадков [45];
- 4) перитуморальные астроциты меньше, чем в норме, секретируют молекулы, регулирующие образование и созревание синапсов (*SPARCL1*, *CHRD1* и *GPC5*) [41]. На основе вышесказанного можно сделать следующий вывод: новой лекарственной мишенью при лечении опухолеассоциированных эпилептических припадков со временем вполне могут стать реактивные астроциты (особенно в случаях, резистентных к традиционной терапии);
- 5) за счет повышения экспрессии матриксной металлопротеиназы-2 (MMP2) через uPAplasma-каскад [41] стимулируются инвазия и миграция опухолевых клеток;
- 6) первоначально выявленный в 2002 г. в Колумбийском университете в астроцитах плода метадгерин (MTDH, AEG-1) связан с низкими показателями

выживаемости при глиобlastомах [43] из-за увеличения миграции и пролиферации злокачественных клеток [6] за счет модуляции ряда сигнальных путей – PI3K (фосфоинозитид-3-киназа)/Akt, NF-κB (транскрипционный ядерный фактор κB) – и повышения экспрессии MMP-2 и MMP-9 [6, 42–45];

- 7) за счет повышения секреции фактора стромальных клеток 1 (SDF1) стимулируется aberrантная пролиферация клеток глиомы;
- 8) вследствие паракринного механизма секреции интерлейкин-6 (IL-6), трансформирующий фактор роста β (TGF-β), инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF-1), моноцитарный хемотаксический белок 4 (MCP-4), интерлейкин-19 (IL-19), интерлейкин-10 (IL-10), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и фактор, ингибирующий лейкоз (LIF), стимулируют инвазию, миграцию, пролиферацию опухолевых клеток и ангиогенез [15, 43, 45];
- 9) реактивные астроциты секретируют нейротрофический фактор глиальной клеточной линии (GDNF), который, связываясь с рецептором RET/GFR1, активирует путь PI3K/Akt, индуцируя миграцию клеток глиобlastомы (при этом было показано, что снижение концентрации GDNF уменьшало размер глиобlastомы) [43]. Это также подтверждает пункты 1–4, в которых говорится о нарушении ряда механизмов синаптической передачи и перестройке на цитокиновую передачу сигналов. Видимо, такой механизм либо направлен на более высокую энергоэффективность клетки (как у стареющих астроцитов в норме), либо свидетельствует об упущении исследователями какого-то важного звена этой сложной и весьма запутанной цепочки и является лишь следствием старения астроцитов, либо сочетается в себе сразу оба эти фактора; реактивные астроциты увеличивают синтез L-глутамин, служащего источником углерода и азота для злокачественных клеток, что приводит к увеличению агрессивности глиомы.

Кроме того, стоит обратить внимание на мутантный ген-супрессор опухоли *p53* (присутствует у 87 % пациентов с глиобlastомой [15]). Известно, что в опухолевых клетках *p53*-/- полностью ингибируется механизм апоптоза, регулируемый данным геном, а в гетерозиготных клетках с фенотипом *p53*+/- механизм апоптоза реализуется лишь в части случаев; при мутации в *p53* в опухолевых клетках изменяется экспрессия белков, стимулирующих микроокружение [15]; даже при мутации с фенотипом *p53*+/- внеклеточный матрикс астроцитов содержал большее количество ламинина и фибронектина, чем ECM *p53*+/--астроцитов, что способствовало большему выживанию клеток глиобlastомы [15]. В кондиционированной среде клетки глиобlastомы могут ингибировать функцию *p53* в здоровых *p53*+/--астроцитах [20].

Таким образом, между клетками опухоли и клетками ее микроокружения формируется порочный круг: клетки глиобластомы препятствуют экспрессии p53 в астроцитах, инициируя aberrантную клеточную пролиферацию, при этом мутантный дисфункциональный ген p53 астроцитов индуцирует питательную среду, поддерживающую жизнедеятельность клеток опухоли [15]. В итоге реактивные астроциты микроокружения глиобластомы оказывают перmissive эффект на дальнейшую прогрессию глиомы и повышают степень злокачественности опухоли [46].

Резистентность глиом: каков вклад реактивных астроцитов?

Пациенты с глиобластомами имеют неблагоприятный прогноз и без учета вклада реактивных астроцитов: опухоль часто рецидивирует, биодоступность имеющихся препаратов невысока, медиана выживаемости, несмотря на достигнутые успехи, составляет лишь 14–16 мес [46–49]. В настоящий момент основным цитостатиком, используемым для лечения таких больных, остается темозоломид. Исследования химио- и радиорезистентности клеток глиомы к этому препарату под воздействием реактивных астроцитов весьма ограничены [45, 50–53].

В литературе имеются сведения о следующих вариантах взаимодействия между опухолеассоциированными астроцитами и клетками глиобластомы, направленными на повышение химиорезистентности:

- предполагается, что наличие щелевых соединений (Gap junction communication (GJC)), переносящих, например, микроРНК, повышающих химиорезистентность опухолевых клеток, между клетками глиомы и астроцитами снижает чувствительность к химиотерапии темозоломидом [15, 53];
- через выше упомянутые межклеточные контакты возможна миграция Cx43, также повышающая химиорезистентность к темозоломиду [18]. Этот препарат активирует рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) на поверхности опухолевых клеток, в свою очередь активируя сигнальный путь JNK-ERK-AP-1, в итоге повышается экспрессия Cx43, что способствует увеличению химиорезистентности [51]. В подтверждение этого при нокдауне гена Cx43 в астроцитах усиливается индуцированный апоптоз клеток глиомы [53].

Кроме того, предполагается, что еще одним механизмом химиорезистентности является снижение концентрации цитоплазматического кальция после применения темозоломида в группе клеток глиобластомы линии A172, культивируемых совместно с реактивными астроцитами, по сравнению с культурой клеток линии A172, культивируемых изолированно. Предполагается, что кальций выходил из клеток глиобластомы через щелевые соединения между ним и реактивными астро-

цитами за счет более низкой концентрации кальция в последних. Этот механизм замедляет кальций-зависимый апоптоз опухолевых клеток [45]. Подобная химиорезистентность наблюдалась у пациентов с глиобластомами при применении винкристина [45].

Помимо вопросов лекарственной резистентности глиом важным является рассмотрение возможных механизмов устойчивости к лучевому воздействию. Так, при совместном культивировании стволовых клеток глиобластомы человека (human glioblastoma stem-like cells (GSCs)) с астроцитами была увеличена устойчивость к лучевой терапии по сравнению с культивированием только стволовых клеток глиобластомы человека. E. Fletcher-Sananikone и соавт. в 2021 г. было выдвинуто предположение, что это обуславливалось паракриной секрецией хемокинов реактивными астроцитами, что подтвердилось активацией STAT3 в стволовых клетках глиобластомы человека, выращенных среди астроцитов, и не было отмечено у этих клеток, выращенных отдельно [54].

Кроме того, ионизирующее излучение приводит к ускоренному старению стромальных клеток микроокружения опухоли, которые секретируют факторы, обуславливающие секреторный фенотип, ассоциированный со старением (senescence-associated secretory phenotype, SASP) [53–55]. При этом реактивные астроциты оказались наиболее восприимчивы к облучению.

Безусловно, это лишь некоторые обнаруженные на данный момент особенности взаимодействия глиомы и ее микроокружения. Для выявления новых терапевтических мишеней, которые, возможно, станут толчком к созданию лекарственных препаратов резерва для пациентов, резистентных к традиционной терапии, включающей применение темозоломида и лучевой терапии, необходимо дальнейшее изучение особенностей микроокружения опухоли (в том числе реактивных астроцитов).

Заключение

В последние годы число пациентов с глиомами различных степеней злокачественности увеличивается; большая доля случаев приходится на опухоли 3-й и 4-й степеней злокачественности. В настоящее время клиницисты располагают методами, направленными лишь на увеличение продолжительности жизни больных глиомами. Результаты недавних исследований, рассмотренных в этой статье, позволяют сделать предположение о том, что низкая эффективность химио- и радиотерапии может быть связана с тесными взаимоотношениями опухолевых клеток и опухолеассоциированных реактивных астроцитов за счет их взаимного поддерживающего (permissive) эффекта. Поэтому ключом к решению проблемы неизлечимости пациентов с глиомами различных степеней злокачественности (особенно

пациентов с глиобластомами), возможно, станет комплексный подход, предполагающий воздействие на ми-

шени как на опухолевых клетках, так и на компонентах микроокружения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Brotchi J., Bonnal J., Gerebtzoff M.A. Astroblaste tumoral et astrocyte réactionnel: distinction histochimique par l'activité de la déshydrogénase du glutamate. *Neurochirurgie* 1972;18(2):150–4.
2. Brotchi J. Astrocytes réactionnels et épilepsie. *Acta Neurol Belg* 1972;72(3):137–45.
3. Van Meir E.G., Hadjipanayis C.G., Norden A.D. et al. Exciting new advances in neuro-oncology. *CA Cancer J Clin* 2010;60(3):166–93. DOI: 10.3322/caac.20069
4. Тягунова Е.Е., Захаров А.С., Глухов А.И. и др. Особенности эпилептиформной активности у пациентов с диагностированной глиобластомой: от генетических и биохимических механизмов к клиническому аспекту. *Опухоли головы и шеи* 2022;12(3):102–13. DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-3-102-113
5. Tyagunova E.E., Zakharov A.S., Glukhov A.I. et al. Features of epileptiform activity in patients with diagnosed glioblastoma: from genetic and biochemical mechanisms to clinical aspects. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2022;12(3):102–13. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-3-102-113
6. Darmanis S., Sloan S.A., Croote D. et al. Single-cell RNA-Seq analysis of infiltrating neoplastic cells at the migrating front of human glioblastoma. *Cell Rep* 2017;21(5):1399–410. DOI: 10.1016/j.celrep.2017.10.030
7. Zhang L., Zhang Y. Tunneling nanotubes between rat primary astrocytes and C6 glioma cells alter proliferation potential of glioma cells. *Neurosci Bull* 2015;31(3):371–8. DOI: 10.1007/s12264-014-1522-4
8. Umare M.D., Wankhede N.L., Bajaj K.K. et al. Interweaving of reactive oxygen species and major neurological and psychiatric disorders. *Ann Pharm Fr* 2022;80(4):409–25. DOI: 10.1016/j.pharma.2021.11.004
9. Liddelow S.A., Barres B.A. Reactive astrocytes: production, function, and therapeutic potential. *Immunity* 2017;46(6):957–67. DOI: 10.1016/j.immuni.2017.06.006
10. Heiland H.D., Ravi V.M., Behringer S.P. et al. Tumor-associated reactive astrocytes aid the evolution of immunosuppressive environment in glioblastoma. *Nat Commun* 2019;10(1):2541. DOI: 10.1038/s41467-019-10493-6
11. Shlapakova T.I., Kostin R.K., Tyagunova E.E. Reactive oxygen species: participation in cellular processes and progression of pathology. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry* 2020;46(5):657–74. DOI: 10.1134/s1068162020050222
12. Zhang Y., Chen K., Sloan S.A. et al. An RNA-sequencing transcriptome and splicing database of glia, neurons, and vascular cells of the cerebral cortex. *J. Neurosci* 2014;34(36):11929–47. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1860-14.2014
13. Zhang Y., Sloan S.A., Clarke L.E. et al. Purification and characterization of progenitor and mature human astrocytes reveals transcriptional and functional differences with mouse. *Neuron* 2016;89(1):37–53. DOI: 10.1016/j.neuron.2015.11.013
14. Liddelow S.A., Guttenplan K.A., Clarke L.E. et al. Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia. *Nature* 2017;541(7638):481–7. DOI: 10.1038/nature21029
15. Zamanian J.L., Xu L., Foo L.C. et al. Genomic analysis of reactive astrogliosis. *J Neurosci* 2012;32(18):6391–410. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.6221-11.2012
16. Guan X., Hasan M.N., Maniar S. et al. Reactive astrocytes in glioblastoma multiforme. *Mol Neurobiol* 2018;55(8):6927–38. DOI:10.1007/s12035-018-0880-8
17. Herculano-Houzel S. The glia/neuron ratio: how it varies uniformly across brain structures and species and what that means for brain physiology and evolution. *Glia* 2014;62(9):1377–91. DOI: 10.1002/glia.22683
18. Butt A.M., Fern R.F., Matute C. Neurotransmitter signaling in white matter. *Glia* 2014;62(11):1762–79. DOI: 10.1002/glia.22674
19. Haroutunian V., Katsel P., Roussos P. et al. Myelination, oligodendrocytes, and serious mental illness. *Glia* 2014;62(11):1856–77. DOI: 10.1002/glia.22716
20. Banker G.A. Trophic interactions between astroglial cells and hippocampal neurons in culture. *Science* 1980;209(4458):809–10. DOI: 10.1126/science.7403847
21. Ullian E.M., Sapperstein S.K., Christopherson K.S. et al. Control of synapse number by glia. *Science* 2001;291(5504):657–61. DOI: 10.1126/science.291.5504.657
22. Christopherson K.S., Ullian E.M., Stokes C.C. et al. Thrombospondins are astrocyte-secreted proteins that promote CNS synaptogenesis. *Cell* 2005;120(3):421–33. DOI: 10.1016/j.cell.2004.12.020
23. Kucukdereli H., Allen N.J., Lee A.T. et al. Control of excitatory CNS synaptogenesis by astrocyte-secreted proteins Hevin and SPARC. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108(32):E440–9. DOI: 10.1073/pnas.1104977108
24. Allen N.J., Bennett M.L., Foo L.C. et al. Astrocyte glypicans 4 and 6 promote formation of excitatory synapses via GluA1 AMPA receptors. *Nature* 2012;486(7403):410–4. DOI: 10.1038/nature11059
25. Singh S.K., Stogsdill J.A., Pulimood N.S. et al. Astrocytes assemble thalamocortical synapses by bridging NRX1alpha and NL1 via Hevin. *Cell* 2016;164(1–2):183–96. DOI: 10.1016/j.cell.2015.11.034
26. Farhy-Tselnicker I., van Casteren A.C., Lee A. et al. Astrocyte-secreted glypican 4 regulates release of neuronal pentraxin 1 from axons to induce functional synapse formation. *Neuron* 2017;96(2):428–45.e413. DOI: 10.1016/j.neuron.2017.09.053
27. Krencik R., Seo K., van Asperen J.V. et al. Systematic three-dimensional coculture rapidly recapitulates interactions between human neurons and astrocytes. *Stem Cell Rep* 2017;9(6):1745–53. DOI: 10.1016/j.stemcr.2017.10.026
28. Stogsdill J.A., Ramirez J., Liu D. et al. Astrocytic neurotrophins control astrocyte morphogenesis and synaptogenesis. *Nature* 2017;551(7679):192–7. DOI: 10.1038/nature24638
29. Blanco-Suarez E., Liu T.F., Kopelevich A. et al. Astrocyte-secreted chordin-like 1 drives synapse maturation and limits plasticity by increasing synaptic GluA2 AMPA receptors. *Neuron* 2018;100(5):1116–32.e1113. DOI: 10.1016/j.neuron.2018.09.043
30. Chung W.S., Clarke L.E., Wang G.X. et al. Astrocytes mediate synapse elimination through MEGF10 and MERTK pathways. *Nature* 2013;504(7480):394–400. DOI: 10.1038/nature12776
31. Tasdemir-Yilmaz O.E., Freeman M.R. Astrocytes engage unique molecular programs to engulf pruned neuronal debris from distinct subsets of neurons. *Genes Dev* 2014;28(1):20–33. DOI: 10.1101/gad.229518.113
32. Vainchtein I.D., Chin G., Cho F.S. et al. Astrocyte-derived interleukin-33 promotes microglial synapse engulfment and neural circuit development. *Science* 2018;359(6381):1269–73. DOI: 10.1126/science.aal3589
33. Lee J.H., Kim J.Y., Noh S. et al. Astrocytes phagocytose adult hippocampal synapses for circuit homeostasis. *Nature* 2021;590(7847):612–7. DOI: 10.1038/s41586-020-03060-3
34. Kuffler S.W., Nicholls J.G., Orkand R.K. Physiological properties of glial cells in the central nervous system of amphibia. *J Neurophysiol* 1966;29(4):768–87. DOI: 10.1152/jn.1966.29.4.768
35. Olsen M.L., Sontheimer H. Functional implications for Kir4.1 channels in glial biology: from K⁺ buffering to cell differentiation.

- J Neurochem 2008;107(3):589–601. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2008.05615.x
35. Kelley K.W., Ben Haim L., Schirmer L. et al. Kir4.1-dependent astrocyte–fast motor neuron interactions are required for peak strength. *Neuron* 2018;98(2):306–19.e307. DOI: 10.1016/j.neuron.2018.03.010
 36. Bazargani N., Attwell D. Astrocyte calcium signaling: the third wave. *Nat Neurosci* 2016;19(2):182–9. DOI: 10.1038/nn.4201
 37. Шлапакова Т.И., Костин Р.К., Тягунова Е.Е. Активные формы кислорода: участие в клеточных процессах и развитии патологии. *Биоорганическая химия* 2020;46(5):466–85. DOI: 10.31857/S013234232005022X
 38. Shlapakova T.I., Kostin R.K., Tyagunova E.E. Reactive oxygen species: participation in cellular processes and the development of pathology. *Bioorganicheskaya khimiya = Bioorganic Chemistry* 2020;46(5):466–85. (In Russ.). DOI: 10.31857/S013234232005022X
 38. Yu X., Nagai J., Marti-Solano M. et al. Context-specific striatal astrocyte molecular responses are phenotypically exploitable. *Neuron* 2020;108(6):1146–62.e1110. DOI: 10.1016/j.neuron.2020.09.021
 39. Placone A.L., Quinones-Hinojosa A., Searson P.C. The role of astrocytes in the progression of brain cancer: complicating the picture of the tumor microenvironment. *Tumour Biol* 2016;37(1):61–9. DOI: 10.1007/s13277-015-4242-0
 40. Burda J.E., Bernstein A.M., Sofroniew M.V. Astrocyte roles in traumatic brain injury. *Exp Neurol* 2016;275(3):305–15. DOI: 10.1016/j.expneurol.2015.03.020
 41. Heneka M.T., Carson M.J., El Khoury J. et al. Neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2015;14(4):388–405. DOI: 10.1016/s1474-4422(15)70016-5
 42. Krawczyk M.C., Haney J.R., Pan L. et al. Human astrocytes exhibit tumor microenvironment-, age-, and sex-related transcriptomic signatures. *J Neurosci* 2022;42(8):1587–603. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0407-21.2021
 43. Diaz-Castro B., Bernstein A.M., Coppola G. et al. Molecular and functional properties of cortical astrocytes during peripherally induced neuroinflammation. *Cell Rep* 2021;36(6):109508. DOI: 10.1016/j.celrep.2021.109508
 44. Pinter A., Hevesi Z., Zahola P. et al. Chondroitin sulfate proteoglycan-5 forms perisynaptic matrix assemblies in the adult rat cortex. *Cell Signal* 2020;74:109710. DOI:10.1016/j.cellsig.2020.109710
 45. Chen W., Wang D., Du X. et al. Glioma cells escaped from cytotoxicity of temozolomide and vincristine by communicating with human astrocytes. *Med Oncol* 2015;32(3):43. DOI: 10.1007/s12032-015-0487-0
 46. Biasoli D., Sobrinho M.F., da Fonseca A.C. et al. Glioblastoma cells inhibit astrocytic p53-expression favoring cancer malignancy. *Oncogene* 2014;3(10):e123. DOI: 10.1038/oncis.2014.36
 47. Shlapakova T.I., Tyagunova E.E., Kostin R.K. et al. Targeted anti-tumor drug delivery to glioblastoma multiforme cells. *Russ J Bioorg Chem* 2021;47(2):376–9. DOI: 10.1134/S1068162021020254
 48. Шлапакова Т.И., Тягунова Е.Е., Костин Р.К. и др. Адресная доставка противоопухолевых препаратов к клеткам мультиформной глиобластомы. *Биоорганическая химия* 2021;47(3):299–303. DOI: 10.31857/S0132342321020251
 48. Shlapakova T.I., Tyagunova E.E., Kostin R.K. et al. Targeted delivery of antitumor drugs to glioblastoma multiforme cells. *Bioorganicheskaya khimiya = Bioorganic Chemistry* 2021;47(3):299–303. (In Russ.). DOI: 10.31857/S0132342321020251
 49. Bogoyavlenskaya T.A., Tyagunova E.E., Kostin R.K. et al. Glioblastoma break-in; try something new. *Int J Cancer Manag* 2021;14(1):e109054. DOI: 10.5812/ijcm.109054
 50. Esteban F.J., Horcajadas A., El-Rubaidi O. et al. El monóxido de nitrógeno en los astrocitomas malignos. *Rev Neurol* 2005;40(7):437–40.
 51. Campos J.C., Campos P.T., Bona N.P. et al. Synthesis and Biological Evaluation of Novel 2-imino-4-thiazolidinones as Potential Antitumor Agents for Glioblastoma. *Med Chem* 2022;18(4):452–62. DOI: 10.2174/1573406417666210806094543
 52. Grant R., Ironside J.W. Glutathione S-transferases and cytochrome P450 detoxifying enzyme distribution in human cerebral glioma. *J Neurooncol* 1995;25(1):1–7. DOI: 10.1007/BF01054717
 53. Han X., Yoon S.H., Ding Y. et al. Cyclosporin A and sanglifhehrin A enhance chemotherapeutic effect of cisplatin in C6 glioma cells. *Oncol Rep* 2010;23(4):1053–62. DOI: 10.3892/or_00000732
 54. Fletcher-Sananikone E., Kanji S., Tomimatsu N. et al. Elimination of radiation-induced senescence in the brain tumor microenvironment attenuates glioblastoma recurrence. *Cancer Res* 2021;81(23):5935–47. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-21-0752
 55. Nikolenko V.N., Gridin L.A., Oganessian M.V. The posterior perforated substance: a brain mystery wrapped in an enigma. *Curr Top Med Chem* 2019;19(32):2991–8. DOI: 10.2174/1568026619666191127122452

Вклад авторов

Е.Е. Тягунова: идея, анализ литературы по теме статьи, написание текста статьи, редактирование;

В.З. Доброхотова: анализ литературы по теме статьи, написание текста статьи;

А.О. Душина: анализ литературы по теме статьи, написание текста статьи, редактирование.

Authors' contribution

E.E. Tyagunova: idea, literature analysis on the topic of the article, article writing, editing;

V.Z. Dobrokhotova: literature analysis on the topic of the article, article writing;

A.O. Dushina: literature analysis on the topic of the article, article writing, editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.Е. Тягунова / E.E. Tyagunova: <https://orcid.org/0000-0002-5074-6391>

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

А.О. Душина / A.O. Dushina: <https://orcid.org/0000-0001-8296-6172>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 16.01.2023. **Принята к публикации:** 12.03.2023.

Article submitted: 16.01.2023. **Accepted for publication:** 12.03.2023.

DOI: 10.17650/2222-1468-2023-13-2-65-69



Оценка качества шейной лимфодиссекции у пациентов с плоскоклеточным раком полости рта

Д.М. Фаткуллин, А.О. Гузь, А.С. Захаров, А.В. Гарев, М.И. Соколова

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

Контакты: Дмитрий Маратович Фаткуллин dima.fatkullin9@gmail.com

Плоскоклеточный рак полости рта – одна из ведущих патологий в структуре опухолей головы и шеи в РФ и в целом во всем мире. При оценке прогноза метастазы в лимфатические узлы шеи являются единственным ключевым критерием, оказывающим влияние на показатели выживаемости, вероятность развития рецидива и отдаленных метастазов у пациентов с данным заболеванием. В хирургическом лечении рака полости рта шейная лимфаденэктомия является основным этапом хирургического вмешательства. В данном обзоре проанализированы способы оценки качества выполнения шейной лимфодиссекции при плоскоклеточном раке полости рта. Оценочные критерии условно можно разделить на прогностические (экстракапсулярное распространение метастаза в лимфатическом узле, размеры наибольшего метастатического узла, количество удаленных лимфатических узлов (lymph node yield), отношение количества пораженных лимфатических узлов к общему количеству исследованных лимфатических узлов (lymph node ratio), топография метастаза) и качественные (lymph node yield, lymph node ratio). В клинической практике в настоящее время используют прогностические показатели операционного материала после шейной лимфодиссекции, за исключением lymph node yield и lymph node ratio. В данной работе проанализированы критерии для объективной оценки качества шейной лимфаденэктомии, рассмотрена клиническая и прогностическая значимость этих показателей.

Ключевые слова: полость рта, рак языка, рак полости рта, плоскоклеточный рак полости рта, шейная лимфодиссекция, шейная лимфаденэктомия, стандартизация, количество лимфатических узлов, отношение лимфатических узлов

Для цитирования: Фаткуллин Д.М., Гузь А.О., Захаров А.С. и др. Оценка качества шейной лимфодиссекции у пациентов с плоскоклеточным раком полости рта. Опухоли головы и шеи 2023;13(2):65–9. DOI: 10.17650/2222-1468-2023-13-2-65-69

Evaluation of the quality of neck dissection in patients with oral cavity squamous cell carcinoma

D.M. Fatkullin, A.O. Guz, A.S. Zaharov, A.V. Garev, M.I. Sokolova

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

Contacts: Dmitry Maratovich Fatkhullin dima.fatkullin9@gmail.com

Oral cavity squamous cell carcinoma is one of the leading localizations in the structure of head and neck cancers in the Russian Federation and in the world. Neck metastases are the key criterion which influence to survival, recurrence, and distant metastases in patients with oral squamous cell carcinoma. Neck dissection is a main step in the surgical treatment of oral squamous cell carcinoma. This literature review analyzes data on possible methods for assessing the quality of neck dissection in squamous cell carcinoma of the oral cavity. Evaluation criteria can be conditionally divided into prognostic (lymph node extracapsular extension, the size of the largest neck metastasis, lymph node yield, lymph node ratio, metastasis topography) and qualitative (lymph node yield, lymph node ratio). Nowadays, there are some prognostic factors of surgical specimen after neck dissection which we use in clinical practice except for lymph node yield, lymph node ratio. This paper analyzes the criteria for an objective assessment of the quality of the operation “neck dissection”. The clinical and prognostic significance of these parameters is considered.

Keywords: oral cavity, tongue cancer, oral cancer, squamous cell carcinoma of oral cavity, neck dissection, standardization, lymph node yield, lymph node ratio

For citation: Fatkullin D.M., Guz A.O., Zaharov A.S. et al. Evaluation of the quality of neck dissection in patients with oral cavity squamous cell carcinoma. Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2023;13(2):65–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2023-13-2-65-69

Введение

Плоскоклеточный рак полости рта является одной из ведущих патологий в структуре опухолей головы и шеи во всем мире. В 2021 г. заболеваемость раком полости рта I и II стадий в РФ составила 35,3 %, III и IV стадий – 64,7 % [1]. Метастазы в лимфатические узлы (ЛУ) шеи являются единственным ключевым критерием, оказывающим влияние на показатели выживаемости, вероятность развития рецидива и отдаленных метастазов у пациентов с данной патологией. По некоторым данным, метастазы в ЛУ шеи снижают показатели выживаемости на 50 % [2, 3]. В 20 % случаев встречаются скрытые метастазы [2, 3].

Шейная лимфаденэктомия является ключевым этапом хирургического лечения при данной локализации опухолей. При объективизации хирургического вмешательства существуют четкие критерии оценки операции на первичном очаге, такие как оценка краев и дна резекции. При выполнении шейной лимфаденэктомии в клинической практике мы опираемся на анатомию, общепринятую классификацию и технические аспекты операции [4, 5], что не дает объективной оценки выполненного вмешательства.

В классификации Tumor, Nodus and Metastasis (TNM) 8-го издания критерий N не является надежным в плане прогноза для пациента и не позволяет точно оценить проведенную операцию на ЛУ шеи. Известно, что выявление метастазов в шейных ЛУ зависит от качества шейной лимфаденэктомии и работы патоморфолога. В национальных клинических рекомендациях объективные критерии оценки качества шейной лимфаденэктомии при плоскоклеточном раке полости рта не представлены. Только в рекомендациях Национальной всеобщей онкологической сети (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) упоминается единственный критерий – количество удаленных ЛУ.

К критериям оценки качества шейной лимфаденэктомии в настоящее время относят 2 показателя: количество удаленных ЛУ (lymph node yield, LNY) и отношение количества пораженных ЛУ к общему числу исследованных ЛУ (отношение ЛУ; lymph node ratio, LNR), а к критериям прогноза пациента – экстракапсулярное распространение метастаза в ЛУ, размеры наибольшего метастатического ЛУ, LNY, LNR и топография метастаза [6].

Представленные критерии (LNY и LNR) продемонстрировали корреляцию с показателями выживаемости у пациентов с колоректальным раком, раком желудка, мочевого пузыря, легкого, молочной железы [7–10]

и были внесены в соответствующие клинические рекомендации.

Оценка качества выполненной операции, на наш взгляд, является одним из ключевых показателей качества оказываемой медицинской помощи и ведущим звеном в стандартизации и объективизации лечения. Критерии для подобной оценки должны быть простыми, демонстрировать объем выполненного хирургического вмешательства и в то же время иметь прогностическую значимость для лечения пациента.

Количество удаленных лимфатических узлов

Подсчет LNY при шейной лимфодиссекции является общепринятой процедурой, выполняемой патоморфологом. До настоящего времени в национальных клинических рекомендациях не определено значение минимального количества ЛУ для данного этапа операции при плоскоклеточном раке полости рта.

В 2016 г. V. Divi и соавт. в двух своих ключевых исследованиях продемонстрировали статистически значимое улучшение показателей общей выживаемости при удалении ≥ 18 ЛУ в ходе шейной лимфодиссекции [11, 12]. Другие авторы позже получили схожие результаты [13–17].

В систематическом обзоре W.W.B. de Kort и соавт. проанализированы 15 исследований, в которых оценивался прогностический вклад количества удаленных ЛУ при шейной лимфодиссекции у пациентов с плоскоклеточным раком полости рта. Было выявлено, что удаление ≥ 18 ЛУ имело связь с улучшением показателей общей выживаемости и прогностической значимости [18].

Стоит отметить, что в исследованиях, включенных в систематический обзор, авторы не придают значения возможным причинам этой зависимости. Авторы рассматривают такие варианты:

- 1) при большем количестве удаленных ЛУ уменьшается количество «оставленных» ЛУ, наличие которых даже при их малых размерах повышает риск развития рецидива;
- 2) данный показатель может быть связан с уровнем квалификации хирурга. Так, в колоректальной хирургии получены более высокие показатели LNY, если операцию выполнял опытный хирург [19].

Важно отметить, что в практике часто наблюдаются неудовлетворенность гистологическим заключением патоморфолога со стороны хирурга-онколога, непонимание важности тех или иных показателей и характеристик опухолей, а также тщательного подсчета и оценки удаленных ЛУ. Это свидетельствует

об актуальности проблемы отсутствия единых протоколов гистологических исследований, согласованных хирургами и морфологами нашей страны. Подобные проблемы описывают и зарубежные коллеги [20]. У морфологов же возникают вопросы о фиксации и транспортировке операционного материала, что связано с отсутствием стандартизации.

В 2022 г. опубликовано исследование, в котором авторы попытались ответить на многие указанные выше вопросы. J. Lopez и соавт. выдвинули гипотезу о влиянии опыта хирурга и морфолога на показатель LNY [21]. В данной работе в 88 % случаев были удалены ≥ 18 ЛУ. При статистическом анализе зависимости LNY (≥ 18) от квалификации хирурга или морфолога выявлено не было. В ходе анализа случаев удаления < 18 ЛУ обнаружена статистически значимая связь с объемом шейной лимфодиссекции и периодом времени. Таким образом, при лимфодиссекции большего количества уровней шейных ЛУ получено более высокое значение LNY. Периоды времени в исследовании были установлены как 2015–2016 гг. и 2017–2018 гг. С 2017 г. в данном учреждении началось обсуждение необходимости тщательной оценки LNY, важности маркировки и транспортировки операционного материала.

Отношение лимфатических узлов

Показатель LNR стал использоваться, когда стало понятно, что в классификации TNM критерий N не является достаточно достоверным в плане прогноза для пациента. Этот критерий должен был компенсировать возможные статистические ошибки (bias), поскольку оценивал информацию с 2 сторон: 1) регионарное распространение заболевания (метастазы в ЛУ шеи); 2) хирургическое лечение в объеме шейной лимфодиссекции (общее количество удаленных ЛУ) [22].

S.G. Patel и соавт. организовали первое мультицентровое исследование в составе International Consortium for Outcome Research in Head and Neck Cancer, целью которого была оценка значимости критерия LNR [22]. В данное исследование были включены 4254 пациента. Значение $LNR \geq 0,07$ продемонстрировало статистически значимое снижение показателей общей выживаемости у больных плоскоклеточным раком полости рта и стало первым предельным значением (cut-off), полученным на большой когорте пациентов.

T.H. Huang и соавт. в 2019 г. опубликовали систематический обзор, в который вошли 19 исследований [20]. Анализ всех граничных значений LNR как независимых прогностических факторов, влияющих на показатели общей, безрецидивной и болезнь-специфичной выживаемости, продемонстрировал статистическую значимость. Минимальное значение LNR составило 0,025. Если экстраполировать полученные данные в клиническую практику, на каждый метастаз нужно удалять минимум 40 ЛУ. Это обуславливает необходимость

выполнения модифицированной радикальной шейной лимфаденэктомии и расширенной радикальной шейной лимфаденэктомии при выявленном метастатическом поражении ЛУ шеи. Несмотря на полученные результаты, авторы выражают надежду на возможность выполнения селективной шейной лимфаденэктомии при метастазах в ЛУ шеи. Также они указывают на необходимость описания протоколов морфологов учреждений, методов фиксации и нарезки препаратов для стандартизации исследований. Отношение ЛУ рассматривается как показатель, который будет внесен в TNM.

O. Юсса и соавт. в 2019 г. опубликовали первые результаты своего проспективного многоцентрового международного исследования [23], целью которого была более точная детализация показателей LNY и LNR, а именно их определение для каждого вида лимфодиссекции по уровням удаленных ЛУ. Окончательные результаты будут опубликованы в январе 2024 г. Z. Gartagani и соавт. в 2022 г. [24] представили данные своего систематического обзора, которые были аналогичны данным исследования T.H. Huang и соавт. [20].

Отношение лимфатических узлов и критерий N классификации Tumor, Nodus and Metastasis 8-го издания

В современной онкохирургии одними из ключевых вопросов являются актуальность критериев прогноза и возможность их улучшения. Является ли критерий N TNM 8-го издания полноценным показателем, способным определить качество выполненной лимфодиссекции и достоверно оценить прогноз пациента?

G.A. Beltrami и соавт. в 2020 г. в своей работе сравнили 2 критерия: LNR и N [25]. Согласно полученным данным LNR оказался независимым прогностическим фактором общей выживаемости. При этом прогностическая сила LNR была статистически выше, чем критерия N. Критерий N не имел статистической значимости в плане предиктивности общей выживаемости, а LNR – в плане предиктивности безрецидивной выживаемости, но p стремился к 0,05. Это указывает на положительную тенденцию и может быть связано с недостаточным количеством пациентов.

Заключение

Шейная лимфодиссекция является одним из ключевых этапов хирургического лечения пациентов с плоскоклеточным раком полости рта. Оценка качества выполнения хирургических вмешательств в настоящее время является актуальным вопросом в хирургии опухолей головы и шеи, а также в онкохирургии в целом. В своем обзоре мы хотели актуализировать вопрос стандартизации выполнения шейной лимфодиссекции, продемонстрировать варианты критериев оценки.

Для стандартизации хирургического вмешательства необходима разработка совместно с патоморфологами

протоколов фиксации, транспортировки, оценки операционного материала и протокола гистологического заключения. Мы считаем, что анализ количества

удаленных ЛУ и отношения ЛУ необходим и важен в исследованиях, в том числе проспективных, а также в клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 239 с. The state of oncological care to the population of Russia in 2021. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute – branch of the Federal State Budgetary Institution “NMIC of Radiology” of the Ministry of Health of Russia, 2021. 239 p. (In Russ.).
2. D’Cruz A.K., Vaish R., Kapre N. et al. Head and neck disease management group. Elective versus therapeutic neck dissection in node-negative oral cancer. *N Engl J Med* 2015;373(6):521–9. DOI: 10.1056/NEJMoa1506007
3. De Bree R., van der Waal I., Doornaert P. et al. Indications and extent of elective neck dissection in patients with early stage oral and oropharyngeal carcinoma: nationwide survey in the Netherlands. *J Laryngol Otol* 2009;123(8):889–98. DOI: 10.1017/S0022215109004800
4. Robbins K.T., Clayman G., Levine P.A. et al. Neck dissection classification update: revisions proposed by the American Head and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;128(7):751–8. DOI: 10.1001/archotol.128.7.751
5. 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
6. Huang S.H., Chernock R., O’Sullivan B., Fakhry C. Assessment criteria and clinical implications of extranodal extension in head and neck cancer. *Am Soc Clin Oncol Educat Book* 2021;41:265–78. DOI: 10.1200/EDBK_320939
7. Liu D., Chen Y., Deng M. et al. Lymph node ratio and breast cancer prognosis: a meta-analysis. *Breast Cancer (Tokyo, Japan)* 2014;21(1):1–9. DOI: 10.1007/s12282-013-0497-8
8. Ku J.H., Kang M., Kim H.S. et al. Lymph node density as a prognostic variable in node-positive bladder cancer: a meta-analysis. *BMC Cancer* 2015;15:447. DOI: 10.1186/s12885-015-1448-x
9. Zhang M.R., Xie T.H., Chi J.L. et al. Prognostic role of the lymph node ratio in node positive colorectal cancer: a meta-analysis. *Oncotarget* 2016;7(45):72898–907. DOI: 10.18632/oncotarget.12131
10. Ceelen W., Van Nieuwenhove Y., Pattyn P. Prognostic value of the lymph node ratio in stage III colorectal cancer: a systematic review. *Ann Surg Oncol* 2010;17(11):2847–55. DOI: 10.1245/s10434-010-1158-1
11. Divi V., Chen M.M., Nussenbaum B. et al. Lymph node count from neck dissection predicts mortality in head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2016;34:3892–7. DOI: 10.1200/JCO.2016.67.3863
12. Divi V., Harris J., Hariri P.M. et al. Establishing quality indicators for neck dissection: correlating the number of lymph nodes with oncologic outcomes (NRG oncology RTOG 9501 and RTOG 0234). *Cancer* 2016;122(22):3464–71. DOI: 10.1002/cncr.30204
13. Chow T.L., Kwan W.W.Y., Fung S.C., Ho L.I. Prognostic value of lymph node density in buccal squamous cell carcinoma. *Am J Otolaryngol* 2017;38(5):529–32. DOI: 10.1016/j.amjoto.2017.05.001
14. Ebrahimi A., Clark J.R., Amit M. et al. Minimum nodal yield in oral squamous cell carcinoma: defining the standard of care in a multicenter international pooled validation study. *Ann Surg Oncol* 2014;21:3049–55. DOI: 10.1245/s10434-014-3702-x
15. Gomez E.D., Chang J.C., Ceremak J.J. et al. Impact of lymph node yield on survival in surgically treated oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2021;164:146–56. DOI: 10.1177/0194599820936637
16. Pou J.D., Barton B.M., Lawlor C.M. et al. Minimum lymph node yield in elective level I–III neck dissection. *Laryngoscope* 2017;127(9):2070–3. DOI: 10.1002/lary.2654
17. Lee S., Kim H.J., Cha I.H., Nam W. Prognostic value of lymph node count from selective neck dissection in oral squamous cell carcinoma. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2018;47(8):953–8. DOI: 10.1016/j.ijom.2018.03.007
18. De Kort W.W.B., Maas S.L.N., Van Es R.J.J., Willems S.M. Prognostic value of the nodal yield in head and neck squamous cell carcinoma: a systematic review. *Head Neck* 2019;41(8):2801–10. DOI: 10.1002/hed.25764
19. Ostadi M.A., Harnish J.L., Stegienko S., Urbach D.R. Factors affecting the number of lymph nodes retrieved in colorectal cancer specimens. *Surg Endosc* 2007;21(12):2142–6. DOI: 10.1007/s00464-007-9414-6
20. Huang T.H., Li K.Y., Choi W.S. Lymph node ratio as prognostic variable in oral squamous cell carcinomas: systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol* 2019;89:133–43. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2018.12.032
21. Lopez J., Reategui M.L., Rooper L. et al. Node count as a quality indicator in surgically treated mucosal head and neck squamous cell cancer. *Laryngoscope* 2022. DOI: 10.1002/lary.30429
22. Patel S.G., Amit M., Yen T.C. et al. Lymph node density in oral cavity cancer: results of the International Consortium for Outcomes Research. *Br J Cancer* 2013;109(8):2087–95. DOI: 10.1038/bjc.2013.570
23. Iocca O., Alessio Farcomeni A., De Virgilio A. et al. Prognostic significance of lymph node yield and lymph node ratio in patients affected by squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx: study protocol for a prospective, multicenter, observational study. *Contemp Clin Trials Commun* 2019;14:100324. DOI: 10.1016/j.conctc.2019.100324
24. Gartagani Z., Doumas S., Kyriakopoulou A. et al. Lymph node ratio as a prognostic factor in neck dissection in oral cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Cancers (Basel)* 2022;14(18):4456. DOI: 10.3390/cancers14184456
25. Beltramini G.A., Belloni L.M., Fusco N. et al. Comparing prognostic utility between the 8th edition of TNM staging system and the lymph node ratio for oral squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2021;43(10):2876–82. DOI: 10.1002/hed.26769

Вклад авторов

Д.М. Фаткуллин: обзор литературы по теме статьи, написание текста статьи;
А.О. Гузь, А.С. Захаров, А.В. Гарев, М.И. Соколова: научное редактирование.

Authors' contributions

D.M. Fatkullin: reviewing of publications of the article's theme, article writing;
A.O. Guz, A.S. Zaharov, A.V. Garev, M.I. Sokolova: scientific editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Д.М. Фаткуллин / D.M. Fatkullin: <https://orcid.org/0000-0001-9533-4107>

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

А.С. Захаров / A.S. Zaharov: <https://orcid.org/0000-0002-7435-3306>

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

М.И. Соколова / M.I. Sokolova: <https://orcid.org/0000-0002-9026-1153>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

Funding. The article was prepared without external funding.

Статья поступила: 01.06.2023. **Принята к публикации:** 03.07.2023.

Article submitted: 01.06.2023. **Accepted for publication:** 03.07.2023.

DOI: 10.17650/2222-1468-2023-13-2-70-74



Спонтанный некроз аденомы паращитовидной железы: клиническое наблюдение

А.А. Ильин, В.В. Полькин, П.А. Исаев, Н.В. Северская, Н.В. Желонкина, А.К. Плугарь,
С.А. Иванов, А.Д. Каприн

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

Контакты: Вячеслав Викторович Полькин polkin83@mail.ru

Тонкоигольная аспирационная биопсия – рутинно используемая методика для определения природы узлов щитовидной и паращитовидных желез. Осложнения и побочные эффекты, связанные с этой процедурой, минимальны. В то же время гистологические альтерации, возникающие в результате ее применения, хорошо документированы. Их спектр довольно широк, однако, с клинической точки зрения, наиболее яркими и неблагоприятными по своим последствиям являются обширные инфаркты и некрозы. Подобные изменения чаще, чем в образованиях иной морфологической природы, возникают в опухолях из оксифильных клеток. Следует отметить, что в большинстве работ, посвященных постбиопсийным изменениям, акцент сделан на морфологические аспекты данной проблемы или представляются отдельные клинические наблюдения.

В данной работе представлено клиническое наблюдение некроза в аденоме паращитовидной железы, который развился до проведения тонкоигольной аспирационной биопсии.

Ключевые слова: аденома, оксифильноклеточная опухоль, щитовидная железа, паращитовидная железа, некроз

Для цитирования: Ильин А.А., Полькин В.В., Исаев П.А. и др. Спонтанный некроз аденомы паращитовидной железы: клиническое наблюдение. Опухоли головы и шеи 2023;13(2):70–4. DOI: 10.17650/2222-1468-2023-13-2-70-74

Spontaneous necrosis of parathyroid adenoma: clinical observation

A.A. Ilyin, V.V. Polkin, P.A. Isaev, N.V. Severskaya, N.V. Zhelonkina, A.K. Plugar, S.A. Ivanov, A.D. Kaprin

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

Contacts: Vyacheslav Viktorovich Polkin polkin83@mail.ru

Fine needle aspiration biopsy is a routinely used technique to determine the nature of thyroid and parathyroid nodules. The complications and side effects associated with this procedure are minimal. At the same time, the histological alterations resulting from its use are well documented. Their range is quite wide, however, from a clinical point of view, the most striking and catastrophic in their consequences are extensive heart attacks and necrosis. Such changes more often than in formations of a different morphological nature occur in tumors from oxyphilic cells. It should be noted that a lot of works devoted to post-biopsy changes are naturally focused on the morphological aspects of this problem, or are presented in the form of a presentation of individual clinical observations.

This report presents the observation of necrosis in the parathyroid adenoma, which developed before fine needle aspiration biopsy.

Keywords: adenoma, oxyphilic tumors, thyroid, parathyroid, necrosis

For citation: Ilyin A.A., Polkin V.V., Isaev P.A. et al. Spontaneous necrosis of parathyroid adenoma: clinical observation. Oukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2023;13(2):70–4. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2023-13-2-70-74

Введение

О возможности развития спонтанных некрозов в различных доброкачественных и злокачественных опухолях известно давно. Впервые такая патология описана Е.Н. Ногрис в 1946 г. [1], и после этого было зарегистрировано более 30 подобных случаев [1–4].

Мы представляем вашему вниманию клинический случай некроза в аденоме паращитовидной железы, который на первый взгляд выглядел как развитие WHAFFT-синдрома (worrisome histologic alterations following fine-needle aspiration of the thyroid) после диагностической пункции. Однако при более тщательном рассмотрении выяснилось, что сосудистые нарушения в опухоли возникли, по всей вероятности, еще до выполнения биопсии, что и послужило поводом обращения пациентки к врачу. Проведение же последующих диагностических процедур происходило уже на фоне развившегося некроза в аденоме паращитовидной железы.

Клинический случай

У женщины, 26 лет, на фоне простудного заболевания появилась боль в нижней трети шеи. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) выявлено образование размерами

5,0 × 2,8 × 2,8 см, имеющее неоднородную внутреннюю эхоструктуру (за счет небольших участков кистозной дегенерации), прилежащее к задней поверхности левой доли щитовидной железы (рис. 1). Уровень кальция в сыворотке крови составил 3,2 (2,16–2,6) моль/л, ионизированного кальция – 1,36 (1,13–1,30) моль/л, фосфора – 0,6 (0,8–1,4) моль/л, паратгормона – 120 (8–76) пг/мл. Через 1 нед уровень паратгормона снизился до 88 (8–76) пг/мл.

Выполнена тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия (ТАБ). При цитологическом исследовании обнаружены единичные макрофаги и мелкие клетки с оксифильными изменениями, макрофаги. При поступлении в клинику через 1 нед после ТАБ больная жалоб не предъявляла. При физикальном исследовании болевой синдром отсутствовал, образования на шее не пальпировались. В анамнезе не было переломов, мышечной слабости или нефролитиаза. В ходе ультразвукографии в проекции нижнего полюса левой доли щитовидной железы по задней ее поверхности, вне железы, выявлено гипозоногенное образование овальной формы размерами 4,5 × 1,8 × 2,0 см с четкими, ровными контурами, спускающееся за ключицу (рис. 2). С учетом локализации образования возникло подозрение на опухоль паращитовидной железы.

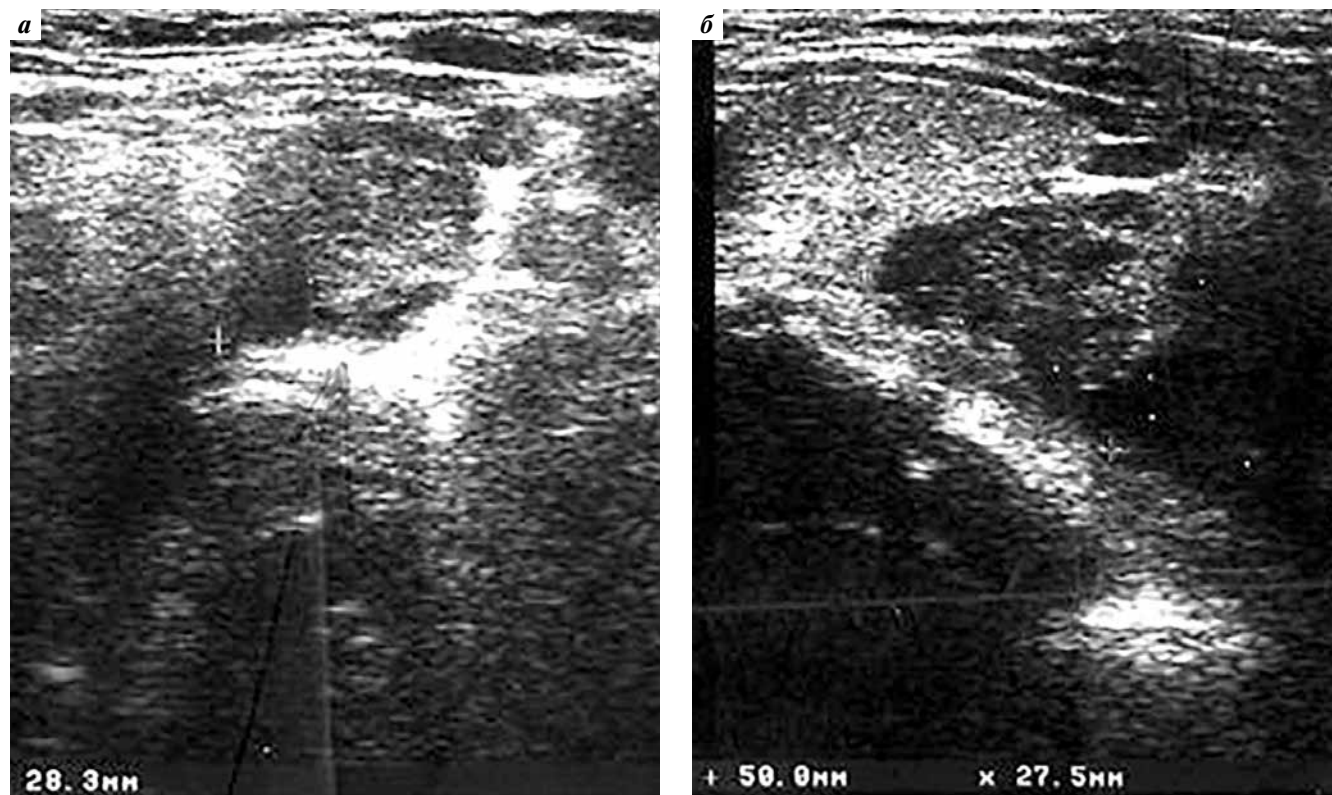


Рис. 1. Эхограмма нижней трети шеи слева. Поперечный (а) и продольный (б) сканы. Опухоль паращитовидной железы. Изозоногенное образование размерами 5,0 × 2,8 × 2,8 см, с ровными контурами, неоднородной структуры (кистозные участки), располагающееся под нижним полюсом левой доли щитовидной железы

Fig. 1. Sonogram of the left lower third of the neck. Transverse (a) and longitudinal (b) scans. Tumor of the parathyroid gland. Isoechoic tumor, size 5.0 × 2.8 × 2.8 cm, with regular margin, heterogenous structure (cystic areas) located under the lower pole of the left thyroid lobe

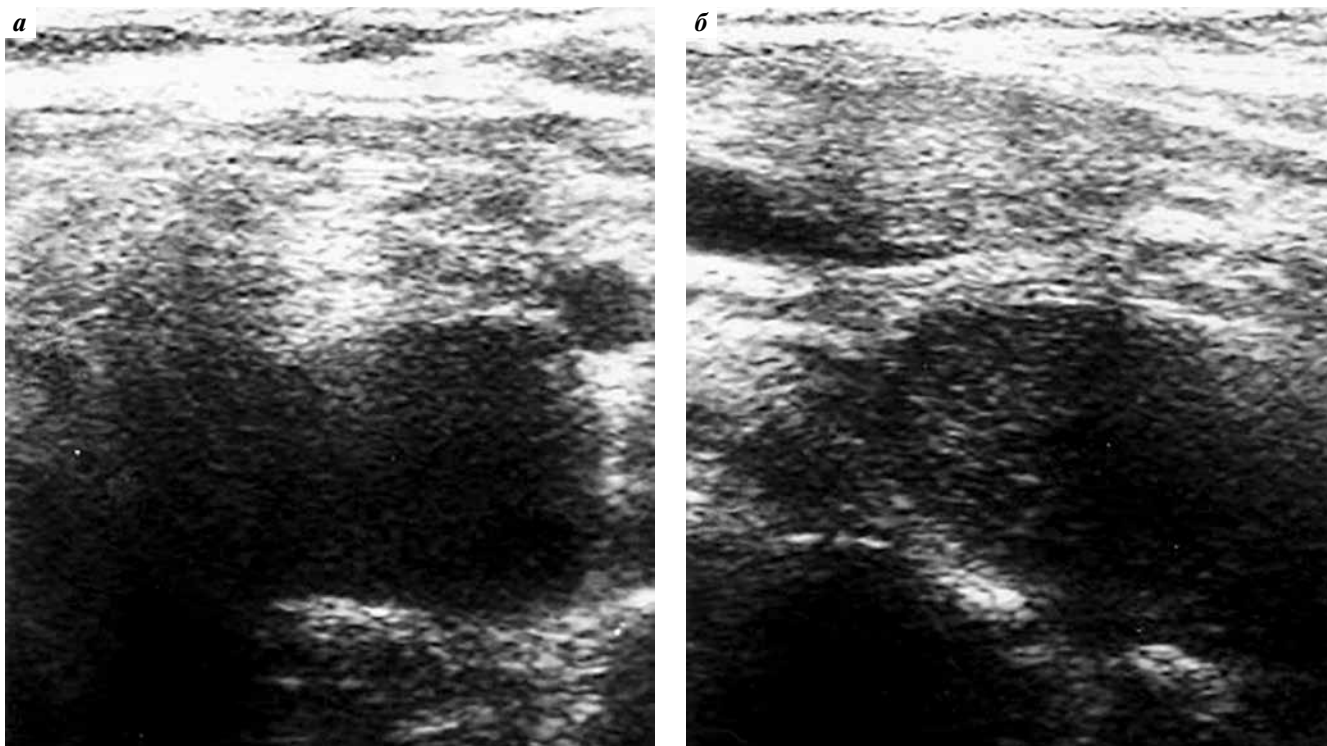


Рис. 2. Эхограмма нижней трети шеи слева. Первая неделя после тонкоигольной аспирационной биопсии. Поперечный (а) и продольный (б) сканы. Отмечается изменение размеров и ультразвуковых характеристик опухоли паращитовидной железы. Гипоэхогенное образование размерами $4,5 \times 1,8 \times 2,0$ см, с ровными контурами, преимущественно солидной структуры, располагающееся под нижним полюсом левой доли щитовидной железы

Fig. 2. Sonogram of the left lower third of the neck. First week after fine needle aspiration. Transverse (a) and longitudinal (b) scans. Changes in the size and ultrasound characteristics of the parathyroid tumor are observed. Hypoechoic lesion, size $4.5 \times 1.8 \times 2.0$ cm, with regular margin, primarily solid structure located under the lower pole of the left thyroid lobe

Уровень кальция в сыворотке крови составил $2,8$ ($2,16-2,60$) моль/л, ионизированного кальция – $1,3$ ($1,13-1,30$) моль/л, фосфора – $0,6$ ($0,8-1,4$) моль/л, паратгормона – 72 ($8-76$) пг/мл. Сканирование паращитовидных желез не показало очагов патологической гиперфиксации радиофармпрепарата. При повторном УЗИ через 13 дней определявшееся ранее образование уменьшилось в размерах до $2,2 \times 1,0 \times 1,4$ см (рис. 3). Была выполнена компьютерная томография (КТ) шеи, при которой на границе нижней трети шеи и верхнего средостения (прилегало к левой боковой стенке пищевода) определялось образование овальной формы $1,5 \times 1,2 \times 2,4$ см, неоднородное по структуре и плотности, не накапливающее контрастное вещество. При повторном исследовании уровень кальция в сыворотке крови составил $2,2$ ($2,16-2,60$) моль/л, ионизированного кальция – $1,12$ моль/л, фосфора – $0,8$ ($0,8-1,4$) моль/л.

Больной выполнена паратиреоидэктомия. При гистологическом исследовании выявлен очаг некроза, окруженный грануляционной тканью, богатой фибробластами и плотной волокнистой соединительной тканью, в котором определялись небольшие островки сохранившейся ткани паращитовидной железы с группами оксифильных клеток, без выраженного полиморфизма, экспрессирующих паратгормон и не экспрессирующих тиреоглобулин и кальцитонин.



Рис. 3. Эхограмма нижней трети шеи слева. Третья неделя после тонкоигольной аспирационной биопсии. Поперечный скан. Размеры опухоли уменьшились до $2,2 \times 1,0 \times 1,4$ см. Новообразование имеет неправильную форму, неровные контуры

Fig. 3. Sonogram of the left lower third of the neck. Third week after fine needle aspiration. Transverse scan. Tumor size decreased to $2.2 \times 1.0 \times 1.4$ cm. Lesion has irregular shape, irregular margins

Обсуждение

Инфаркт – это патологическое состояние, возникающее в результате недостаточного кровоснабжения. Механизмы его развития включают прямое травматическое повреждение микрососудов, что нарушает приток крови к опухоли, включая тромбоз. Конечным результатом являются ишемия, инфаркт опухоли и некроз. В то же время известны и случаи развития подобных изменений, когда выявить повреждающий фактор не удастся. Большинство сообщений об инфарктах и некрозах, возникших в паращитовидных железах, относится именно к этой группе. Как уже упоминалось ранее, о случае спонтанного инфаркта аденомы паращитовидной железы впервые сообщил E. H. Norris в 1946 г. [1]. E. Nylen и соавт. [4] классифицировали картину кровотока, инфаркта паращитовидной железы на 3 типа: некроз, умеренное внутрикапсулярное кровотечение; инфаркт и массивное экстракапсулярное кровотечение; инфаркт. Экстракапсулярное кровотечение возникает остро и имеет весьма неблагоприятное течение. Его симптомами являются образование или отек на шее, экхимозы шеи и груди, дисфагия, боль в шее, охриплость и одышка. Пациентам в большинстве случаев требуется экстренное хирургическое вмешательство [5, 6]. Некрозы и интракапсулярные кровотечения часто протекают бессимптомно. У некоторых пациентов во время инфаркта/некроза появляются боль и отек шеи [3]. Однако нередко единственным свидетельством произошедшего инфаркта/некроза является спонтанная нормализация уровня паратгормона, кальция и фосфора у больных с гиперпаратиреозом [3].

Кроме того, описаны случаи развития инфарктов в аденоме паращитовидной железы в результате проведения селективной артериографии [7] и травмы [8]. О возможности возникновения инфарктов и некрозов

после выполнения обычной диагностической пункции известно довольно давно. В узлах щитовидной железы различного морфологического строения подобные изменения как проявление WHAFFT-синдрома при гистологическом исследовании обнаруживаются в 1–5 % наблюдений [9, 10]. Однако мы обнаружили только 1 публикацию, в которой сообщалось о факте развития частичного некроза в аденоме паращитовидной железы, возникшего после выполнения пункции [9]. В представленном нами клиническом наблюдении изменения в размерах и структуре опухоли отмечены после выполнения ТАБ. Однако на самом деле причиной обращения к врачу было появление небольшой болезненности и дискомфорта в нижней трети шеи, которые возникли до выполнения пункции. Кроме того, падение уровня паратгормона отмечено до выполнения ТАБ, а при цитологическом исследовании в пунктате выявлено наличие макрофагов, что также косвенно подтверждает развитие дегенеративных изменений в аденоме еще до проведения процедуры. Таким образом, вероятнее всего наблюдался спонтанный некроз, который был зафиксирован уже после выполнения ТАБ в виде уменьшения размеров аденомы паращитовидной железы, что обнаружен эхографически. Характерно, что подобные изменения возникли в опухоли паращитовидной железы, имеющей оксифильное строение.

Заключение

Известно, что инфаркты и некрозы чаще возникают в опухолях с оксифильноклеточным строением [9, 11]. В демонстрируемом нами наблюдении опухоль, по данным гистологического исследования, как раз имела такое строение. В то же время на вопрос, возник ли некроз в оксифильноклеточной опухоли или оксифилия в нашем случае является проявлением постбиопсийных изменений в тканях, мы не знаем ответа.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Norris E.H. Primary hyperparathyroidism; a report of five cases that exemplify special features of this disease (infarction of a parathyroid adenoma; oxyphil adenoma). *Arch Pathol* 1946;42(1):261–73.
2. Cetani F., Marcocci C., Torregrossa L., Pardi E. Atypical parathyroid adenomas: challenging lesions in the differential diagnosis of endocrine tumors. *Endocr Relat Cancer* 2019;26(7):441–64. DOI: 10.1530/ERC-19-0135
3. Kovacs K.A., Gay J.D. Remission of primary hyperparathyroidism due to spontaneous infarction of a parathyroid adenoma. Case report and review of the literature. *Medicine* 1998;77(6):398–402. DOI: 10.1097/00005792-199811000-00005
4. Nylen E., Shah A., Hall J. Spontaneous remission of primary hyperparathyroidism from parathyroid apoplexy. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;8:1326–8. DOI: 10.1210/jcem.81.4.8636326
5. Kozlow W., Demeure M.J., Welniak L.M., Shaker J.L. Acute extracapsular parathyroid hemorrhage: case report and review of the literature. *Endocr Pract* 2001;7(1):32–6. DOI: 10.4158/EP7.1.32
6. Novodvorsky P., Hussein Z., Arshad M.F. et al. Two cases of spontaneous remission of primary hyperparathyroidism due to auto-infarction: different management and their outcomes. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* 2019;2019:18–0136. DOI: 10.1530/EDM-18-0136
7. Farndon J.R., Dale J.K., Wells S.A. Jr. Selective arteriography causing infarction of a parathyroid adenoma. *J R Soc Med* 1982;75(12):978–80. DOI: 10.1177/014107688207501212
8. Shanley C.J., Overbeck M.C., Mazzara P. et al. Traumatic rupture of a cervical parathyroid adenoma. *Surgery* 1994;115(3):394–7.
9. Kini S.R. Post-fine-needle biopsy infarction of thyroid neoplasms: a review of 28 cases. *Diagn Cytopathol* 1996;15(3):211–20. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0339(199609)15:3<211::AID-DC7>3.0.CO;2-J
10. Alwaheeb S., Rambaldini G., Boerner S. et al. Worrisome histologic alterations following fine-needle aspiration of the parathyroid. *J Clin Pathol* 2006;59(10):1094–6. DOI: 10.1136/jcp.2005.029017
11. Gordon D.L., Gattuso P., Castelli M. et al. Effect of fine needle aspiration biopsy on the histology of thyroid neoplasms. *Acta Cytol* 1993;37(5):651–4. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2003.08.015

Вклад авторов

А.А. Ильин, В.В. Польшкин, П.А. Исаев: написание текста статьи, научное редактирование;
Н.В. Северская: оценка лабораторных показателей;
Н.В. Желонкина: выполнение УЗИ щитовидной железы пациента до и после операции, проведение ТАБ;
А.К. Плуگارь: обзор публикаций по теме статьи, сбор и обработка материала;
С.А. Иванов, А.Д. Каприн: редактирование.

Authors' contribution

A.A. Ilyin, V.V. Polkin, P.A. Isaev: article writing, scientific editing;
N.V. Severskaya: interpretation of laboratory parameters;
N.V. Zhelonkina: ultrasound examination of the patient's thyroid gland before and after surgery, carrying out FNA;
A.K. Plugar: review of publications on the topic of the article, collection and processing of material;
S.A. Ivanov, A.D. Kaprin: article editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.А. Ильин / A.A. Ilyin: <https://orcid.org/0000-0002-6581-633X>
В.В. Польшкин / V.V. Polkin: <https://orcid.org/0000-0003-0857-321X>
П.А. Исаев / P.A. Isaev: <https://orcid.org/0000-0001-9831-4814>
Н.В. Северская / N.V. Severskaya: <https://orcid.org/0000-0002-9426-8459>
Н.В. Желонкина / N.V. Zhelonkina: <https://orcid.org/0000-0003-4514-4123>
А.К. Плуگارь / A.K. Plugar: <https://orcid.org/0000-0002-0049-4309>
С.А. Иванов / S.A. Ivanov: <https://orcid.org/0000-0001-7689-6032>
А.Д. Каприн / A.D. Kaprin: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

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

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

Статья поступила: 05.12.2022. **Принята к публикации:** 14.03.2023.

Article submitted: 05.12.2022. **Accepted for publication:** 14.03.2023.

DOI: 10.17650/2222-1468-2023-13-2-75-78



Обзор клинических случаев метастазов опухолей внутренних органов в кожу области головы и шеи

К.А. Кретова¹, О.С. Назарко¹, Е.В. Копейкина², О.Г. Гончарова², Д.А. Обухова², Д.В. Морозов²,
И.Г. Сергеева¹, С.В. Сидоров^{1,2}, С.П. Шевченко^{1,2}

¹ФГАОУ «Национальный исследовательский государственный университет»; Россия, 630090 Новосибирск, ул. Пирогова, 1;

²ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 1»; Россия, 630047 Новосибирск, ул. Залесского, 6, корп. 5

Контакты: Камилла Армановна Кретова kamilla.armanovna@bk.ru

Метастазы злокачественных новообразований внутренних органов в кожу встречаются довольно редко – в среднем в 1–10 % случаев. Они могут быть первым проявлением как злокачественного процесса, когда еще отсутствуют признаки основного заболевания, так и прогрессирования уже подтвержденного рака. В статье представлены клинические случаи метастазов почечно-клеточного рака и аденокарциномы в кожу области головы и шеи, что в настоящее время является редкостью. Кожные метастазы вариабельны в своем клиническом проявлении. В представленных случаях в качестве симптоматического лечения потребовалось иссечение новообразований.

Ключевые слова: метастазы опухолей в кожу головы и шеи, метастазы почечно-клеточного рака, метастазы аденокарциномы, метастазирование

Для цитирования: Кретова К.А., Назарко О.С., Копейкина Е.В. и др. Обзор клинических случаев метастазов опухолей внутренних органов в кожу области головы и шеи. Опухоли головы и шеи 2023;13(2):75–8. DOI: 10.17650/2222-1468-2023-13-2-75-78

Review of clinical cases of internal organ metastases into the skin of the head and neck

K.A. Kretova¹, O.S. Nazarko¹, E.V. Kopeikina², O.G. Goncharova², D.A. Obukhova², D.V. Morozov², Sergeeva¹, S.V. Sidorov^{1,2}, S.P. Shevchenko^{1,2}

¹Novosibirsk State University; 1 Pirogova St., Novosibirsk 630090, Russia;

²City Clinical Hospital No. 1; Bld. 5, 6 Zalesky St., Novosibirsk 630047, Russia

Contacts: Kamilla Armanovna Kretova kamilla.armanovna@bk.ru

Metastases of malignant tumors of the internal organs into the skin rarely occur, on average in 1–10 % of cases. They can be the first manifestation of malignant process in the absence of signs of the main disease or show progression of confirmed cancer. The article presents clinical cases of metastases of renal cell carcinoma and adenocarcinoma into the skin of the head and neck which currently is rare. Skin metastases are variable in their clinical manifestation. In the presented cases, resection of the lesions was required as symptomatic treatment.

Keywords: metastases in the skin of the head and neck, renal cell carcinoma metastases, adenocarcinoma metastases, metastasis

For citation: Kretova K.A., Nazarko O.S., Kopeikina E.V. et al. Review of clinical cases of internal organ metastases into the skin of the head and neck. Opuhohli golovy i shei = Head and Neck Tumors 2023;13(2):75–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2023-13-2-75-78

Введение

Метастазы злокачественных новообразований внутренних органов в кожу встречаются довольно редко – в среднем в 1–10 % случаев. Они могут быть как первым проявлением злокачественного процесса, когда

еще отсутствуют признаки основного заболевания, так и прогрессирования уже подтвержденного рака [1–3].

У женщин наиболее частыми причинами метастазов в кожу является рак молочной железы (69 % случаев), за ним следуют рак толстой кишки (9 % случаев),

меланома (5 % случаев), рак яичников (4 % случаев) и легких (4 % случаев). У мужчин наиболее распространенными источниками кожных метастазов служат злокачественные новообразования легких (24 %), толстой кишки (19 %), полости рта (20 %) и почек (6 %) [4].

В большинстве случаев метастазы в кожу располагаются в непосредственной близости от злокачественной опухоли. Таким образом, рак молочной железы чаще всего метастазирует в кожу области грудной клетки, рак кишечника и почек — в кожу брюшной стенки и промежности [5]. Иногда почечно-клеточный рак может давать метастазы в область головы при помощи обратного тока через сплетение Бэтсона — в позвоночные и далее в эмиссарные вены черепа [6]. Метастазы в кожу области головы и шеи (что встречается довольно редко) чаще всего развиваются из опухолей щитовидной железы, плоскоклеточного рака головы и шеи и меланомы.

Ниже представлены клинические случаи метастазов почечно-клеточного рака и аденокарциномы в кожу области головы и шеи, что в настоящее время является редкостью.

Клинический случай 1

Мужчина, 58 лет, поступил в онкологическое отделение головы и шеи ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 1» с жалобами на опухоль кончика носа, которая характеризовалась быстрым ростом, распадом и обильным гнойно-сукровичным отделяемым. Также пациент отмечал слабость, недомогание, отсутствие аппетита. Из анамнеза известно, что 6 мес назад на кончике носа появилось незначительное образование.

При проведении плановой рентгенографии грудной клетки обнаружены изменения легких. В ходе дообследования выявлено злокачественное новообразование левой почки, в плановом порядке выполнено оперативное лечение в объеме левосторонней нефрэктомии. По данным гистологического заключения опухоль соответствует светлоклеточному почечно-клеточному раку G₃ и светлоклеточной аденоме надпочечника. После оперативного лечения пациент отмечал прогрессирующий рост образования на кончике носа. Выполнена биопсия. Гистологическое заключение: метастаз почечно-клеточного рака. По данным мультиспиральной компьютерной томографии лицевого скелета костно-деструктивных изменений не найдено. Консилиумом онкологов рекомендовано иссечение новообразования кончика носа с санитарной и циторедуктивной целями и последующим проведением таргетной терапии.

При осмотре область латеральных носжек крыловидных хрящей увеличена (10–12 см), представлена опухолевыми массами с очагами некроза, распада и гнойного воспаления, которые инфильтрируют кожу крыла носа с двух сторон с распространением на кожу верхней губы и правой щеки. Правая часть носа obturирована опухолевыми



Рис. 1. Образование носа. Интраоперационные фотографии

Fig. 1. Lesion on the nose. Intraoperative photos

масса (рис. 1). При пальпации образование активно кровоточило. Периферические лимфатические узлы не пальпировались.

В условиях эндотрахеального наркоза в пределах опухолевой инфильтрации выполнено иссечение новообразования кончика носа. Оба крыла носа и передняя часть хряща перегородки носа иссечены. При ревизии полости носа удалены опухолевые массы, заполняющие преддверие полости носа справа. Отмечался инфильтративный рост опухоли в слизистую оболочку полости носа с двух сторон. Гемостаз обеспечен с помощью биполярного коагулятора и гемостатической коллагеновой губки.

В 1-е сутки после операции пациент предъявлял жалобы на боли в послеоперационной области. При осмотре повязка пропитана серозно-геморрагическим отделяемым. Послеоперационная область покрыта геморрагическими корками, кожа и слизистые оболочки умеренно отечные. Носовые ходы свободные. На 4-е сутки отмечена положительная динамика, повязка сухая. Послеоперационная область спокойная, без признаков воспаления. На 5-е сутки пациент выписан из стационара с положительной динамикой под амбулаторное наблюдение.

Клинический случай 2

Мужчина, 71 год, поступил в онкологическое отделение головы и шеи ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 1» для планового оперативного лечения. Из анамнеза известно, что в ходе диспансеризации в 2020 г. у него обнаружены метастатические поражения легких. При проведении фиброколоноскопии выявлена стенозирующая опухоль сигмовидной кишки. Гистологическое заключение от 11.06.2021: высокодифференцированная аденокарцинома. По данным магнитно-резонансной

томографии (МРТ) брюшной полости с контрастированием от 06.06.2021 — признаки билобарного метастатического поражения паренхимы печени (до 6,5 см). В ходе МРТ органов малого таза с контрастированием от 09.06.2021 выявлены образование сигмовидной кишки с признаками инфильтрации окружающей клетчатки и гиперплазия предстательной железы. Согласно данным компьютерной томографии (КТ) грудной клетки от 08.11.2021 наблюдаются увеличение размеров узловых солидных образований в верхней и средней долях правого легкого, появление новых солидных очагов в S6, S8/S9 правого легкого; увеличение размеров образования нижнего этажа среднего отдела средостения, возникновение нового уплотнения в нижнем этаже переднего средостения. В ходе КТ брюшной полости от 08.11.2021 выявлены вторичное билобарное поражение печени, умеренный выпот в брюшной полости, диффузное уплотнение в абдоминальной и забрюшинной клетчатках, мелкие узловые уплотнения по брюшине. Эта картина может соответствовать проявлениям абдоминального канцероматоза. Согласно данным исследования от 17.11.2021 раково-эмбриональный антиген — 987 нг/мл, СА 19-9 — 0,8 ЕД/мл. Результаты молекулярного генетического исследования от 20.08.2021: мутации KRASmut NRAS и микросателлитная нестабильность не выявлены.

По результатам консилиума онкологов, состоявшегося 25.11.2021 г., рекомендовано проведение химиотерапии в режиме иринотекан + бевацизумаб до отрицательной динамики или токсической неприемлемости с оценкой эффекта через 3 мес. С октября 2021 г. в области носогубного треугольника появилось образование на коже, которое увеличивалось в размерах (рис. 2). В ходе цитологического исследования от 17.12.2021 в мазке найдены комплексы клеток железистого рака. Рекомендовано оперативное лечение.

Под местным обезболиванием (2 % лидокаин в дозе 7 мл) иссечен участок кожи с опухолью. Размеры дефекта кожи составили 3 × 4 см. Гемостаз выполнен при помощи диатермоэлектрокоагуляции, рана санирована и ушита однорядным швом, наложена асептическая повязка. Послеоперационный период протекал без особенностей. Пациент выписан под наблюдение онколога по месту жительства.

Гистологическое заключение № 53044–3047 от 23.12.2021: в дерме рост умеренно дифференцированной аденокарциномы G₂ (рис. 3). В данном случае выявленный метастаз в кожу области лица свидетельствует о генерализации опухолевого процесса. В настоящее время пациент получает химиотерапевтическое лечение с последующей оценкой его эффективности.

Заключение

Метастатическое поражение кожи является одним из проявлений диссеминированного распространения



Рис. 2. Образование кожи носогубного треугольника. Интраоперационные фотографии

Рис. 2. Lesion on the skin of the nasolabial triangle. Intraoperative photos

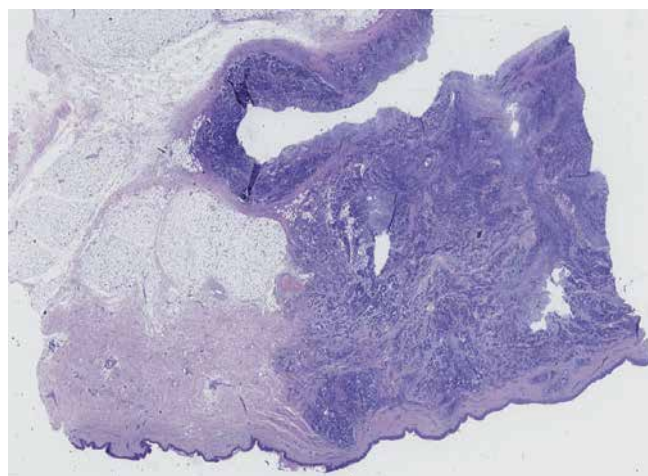


Рис. 3. Гистологическое исследование. Рост опухоли, состоящей из железистых и кривозных структур разной формы и величины, с умеренно выраженным клеточно-ядерным полиморфизмом. Опухоль прорастает в жировую клетчатку

Рис. 3. Histological examination. Growth of tumor consisting of glandular and cribriform structures of varying shape and size with moderate cellular and nuclear polymorphism. Tumor grows into the fatty tissue

рака [7, 8]. Кожные метастазы, представленные в описанных клинических случаях, являются редкой локализацией метастазирования [8, 10]. Однако, несмотря на такую локализацию, они служат признаками прогрессирования первичной опухоли [9, 10]. Вторичное поражение кожи метастатическим процессом является неблагоприятным прогностическим признаком для пациента: даже после хирургического лечения выживаемость в среднем составляет 5–7 мес [8, 11]. Кожные метастазы переменны в своем клиническом проявлении. В представленных случаях в качестве симптоматического лечения потребовалось иссечение новообразований.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Hu S.C.S., Chen G.-S., Wu C.-S. et al. Rates of cutaneous metastases from different internal malignancies: experience from a Taiwanese medical center. *J Am Acad Dermatol* 2009;60(3): 379–87. DOI: 10.1016/j.jaad.2008.10.007
2. Головахина Д.К., Головахин К.Н., Загашвили И.В. Дерматологические маркеры злокачественных опухолей: метастазы в кожу, преинвазии и паранеоплазии (клинико-диагностические особенности). *Военная медицина* 2015;2:95–101. Golovakhina D.K., Golovakhin K.N., Zagashvili I.V. Dermatological markers of malignant tumors: skin metastases, precancerous and paraneoplasia (clinical and diagnostic features). *Voennaya medicina = Military Medicine* 2015;2:95–101. (In Russ.).
3. Голоушенко И.Ю. Метастазы в кожу при злокачественных опухолях внутренних органов. Актуальные вопросы дерматовенерологии, косметологии и репродуктивного здоровья: сб. ст. Междисциплинарной региональной научно-практической конференции дерматовенерологов и косметологов (Красноярск, 27 ноября 2020 г.). Красноярск, 2020. С. 54–60. Goloushenko I.Yu. Skin metastases in malignant tumors of internal organs. Topical issues of dermatovenerology, cosmetology and reproductive health: collection of articles of the Interdisciplinary regional Scientific and Practical Conference of Dermatovenerologists and Cosmetologists (Krasnoyarsk, November 27, 2020). Krasnoyarsk, 2020. Pp. 54–60. (In Russ.).
4. Jour G., Al-Rohil R.N. Cutaneous metastases. *Diagn Histopathol* 2019;25(3):87–95.
5. Shah S.R., Applebaum D.S., Potenziani S. et al. Cutaneous metastasis to the scalp as the primary presentation of colorectal adenocarcinoma. *Dermatol Online J* 2017;23(11):13030/qt31p698nz.
6. Errami M., Margulis V., Huerta S. Renal cell carcinoma metastatic to the scalp. *Rare Tumors* 2016;8(4):139–41. DOI: 10.4081/rt.2016.6400
7. Hussein M.R. Skin metastasis: a pathologist's perspective. *J Cutan Pathol* 2010;37(9):e1–20. DOI: 10.1111/j.1600-0560.2009.01469.x
8. Jaros J., Hunt S., Mose E. et al. Cutaneous metastases: a great imitator. *Clin Dermatol* 2020;38(2):216–22. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2019.10.004
9. Strickley J.D., Jenson A.B., Jung J.Y. Cutaneous metastasis. *Hematol Oncol Clin North Am* 2019;33(1):173–97. DOI: 10.1016/j.hoc.2018.08.008
10. Habermehl G., Ko J. Cutaneous metastases: a review and diagnostic approach to tumors of unknown origin. *Arch Pathol Lab Med* 2019;143(8):943–57. DOI: 10.5858/arpa.2018-0051-RA
11. Alcaraz I., Cerroni L., Rutten A. et al. Cutaneous metastases from internal malignancies: a clinicopathologic and immunohistochemical review. *Am J Dermatopathol* 2012;34(4):347–93. DOI: 10.1097/DAD.0b013e31823069cf

Вклад авторов

К.А. Кретьова: написание текста статьи, получение данных для анализа, анализ полученных данных;
Е.В. Копейкина, О.Г. Гончарова: разработка тактики лечения;
О.С. Назарко, Д.А. Обухова: получение данных для анализа, оформление иллюстрированного материала;
Д.И. Морозов: выполнение патоморфологического исследования;
И.Г. Сергеева, С.В. Сидоров: научное консультирование;
С.П. Шевченко: научное редактирование, научное консультирование, анализ полученных данных.

Authors' contribution

K.A. Kretova: article writing, obtaining data for analysis, analysis of the data obtained;
E.V. Kopeikina, O.G. Goncharova: development of treatment tactics;
O.S. Nazarko, D.A. Obukhova: obtaining data for analysis, design of illustrated material;
D.I. Morozov: performing a pathomorphological study;
I.G. Sergeeva, S.V. Sidorov: scientific consulting;
S.P. Shevchenko: scientific editing, scientific consulting, analysis of the data obtained.

ORCID авторов / ORCID of authors

К.А. Кретьова / K.A. Kretova: <https://orcid.org/0000-0003-0119-2342>
Е.В. Копейкина / E.V. Kopeikina: <https://orcid.org/0000-0002-0374-6057>
И.Г. Сергеева / I.G. Sergeeva: <https://orcid.org/0000-0003-1748-8957>
С.В. Сидоров / S.V. Sidorov: <https://orcid.org/0000-0001-6968-9596>
С.П. Шевченко / S.P. Shevchenko: <https://orcid.org/0009-0002-2537-5290>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

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

Статья поступила: 19.06.2022. Принята к публикации: 25.03.2023.

Article submitted: 19.06.2022. Accepted for publication: 25.03.2023.

DOI: 10.17650/2222-1468-2023-13-2-79-84



Возможности отсроченной микрохирургической реконструкции у пациентов с плоскоклеточным раком слизистой оболочки щеки: клинический случай

А.О. Гузь, А.В. Гарев, А.С. Захаров, Д.М. Фаткуллин, М.И. Соколова

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

Контакты: Александр Олегович Гузь guz_a_o@mail.ru

Хирургическое лечение пациентов с местно-распространенным плоскоклеточным раком слизистой полости рта – сложная задача, требующая максимальной хирургической радикальности, но в то же время одномоментной реконструкции с целью сохранения функции органа и достижения приемлемых эстетических результатов. Одним из современных методов реконструкции является применение свободных трансплантатов. Использование такой методики требует от хирурга владения микрохирургическими навыками. К сожалению, не всегда удается получить результат после одномоментного закрытия послеоперационного дефекта. Иногда возникают непредвиденные осложнения: некроз перемещенных лоскутов, формирование обширных послеоперационных дефектов, оростом, фарингостом. В таких случаях перед онкологами возникает более сложная задача – реконструкция дефектов в условиях выраженного рубцового процесса в области вмешательства, развития постлучевого фиброза и отека мягких тканей. Представленный клинический случай демонстрирует возможности повторной микрохирургической реконструкции у пациентов с оростомой, возникшей после неудачной первичной реконструкции.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак, реконструкция, микрохирургия, полость рта, оростома

Для цитирования: Гузь А.О., Гарев А.В., Захаров А.С. и др. Возможности отсроченной микрохирургической реконструкции у пациентов с плоскоклеточным раком слизистой оболочки щеки: клинический случай. Опухоли головы и шеи 2023;13(2):79–84. DOI: 10.17650/2222-1468-2023-13-2-79-84

Capabilities of delayed microsurgical reconstruction in patients with squamous cell carcinoma of the buccal mucosa: clinical case

A.O. Guz, A.V. Garev, D.M. Fatkullin, A.S. Zaharov, M.I. Sokolova

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

Contacts: Alexander Olegovich Guz guz_a_o@mail.ru

Surgical treatment of patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the oral mucosa is a complicated problem requiring maximal surgical radicality and, at the same time, single-stage reconstruction to preserve organ function and achieve acceptable esthetic results. One of modern reconstruction techniques is the use of free flaps. Application of this technique requires microsurgical skills from the surgeon. Unfortunately, it is not always possible to achieve the result after single-stage postoperative defect closure. Sometimes unforeseen complications are observed: necrosis of the moved flaps, formation of large postoperative defects, orostomas, pharyngostomas. In such cases, oncologists face a more complicated problem: defect reconstruction in the conditions of pronounced scarring process in the intervention area, development of post-radiation fibrosis and soft tissue edema.

The presented clinical case demonstrates the capabilities of repeat microsurgical reconstruction in patients with orostoma developed after unsuccessful primary reconstruction.

Keywords: squamous cell carcinoma, reconstruction, microsurgery, oral cavity, orostoma

For citation: Guz A.O., Garev A.V., Fatkullin D.M. et al. Capabilities of delayed microsurgical reconstruction in patients with squamous cell carcinoma of the buccal mucosa: clinical case. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2023;13(2):79–84. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2023-13-2-79-84

Введение

Плоскоклеточный рак слизистой оболочки полости рта занимает 2-е место в структуре общей заболеваемости опухолей головы и шеи [1]. Пациенты с заболеванием III и IV стадий, к сожалению, составляют более 50 % [1], что приводит к ухудшению показателей общей выживаемости и 1-летней летальности. Лечение местно-распространенного рака – сложная задача, решение которой зачастую требует комбинированного и комплексного подходов. Основным методом лечения данной патологии, в том числе нерезектабельного плоскоклеточного рака, было и остается хирургическое вмешательство [2]. Особую роль в хирургическом лечении рака слизистой полости рта отводится реконструктивным операциям, без которых в настоящий момент невозможны полноценные реабилитация и социализация пациентов. Современные технологии планирования и 3D-печати позволяют хирургам эффективно реализовывать поставленные перед ними задачи [3].

Выбор методов реконструкции зависит от уровня подготовки хирургов и оснащения клиники. В настоящее время стандартом замещения послеоперационных дефектов полости рта, глотки, нижней челюсти и покровных тканей является микрохирургическая реконструкция [4]. Безусловно, при проведении микрохи-

рургических операций встречаются осложнения [5], которые приводят к дополнительным трудностям в лечении и последующим проблемам в закрытии дефектов. Повторная микрохирургическая реконструкция имеет свои сложности и недостатки [6], но в то же время не является невыполнимой задачей.

Ниже представлен клинический случай, демонстрирующий возможности повторной микрохирургической реконструкции у пациентов с оростомой, возникшей после неудачной первичной реконструкции.

Клинический пример

Пациентка М., 56 лет, впервые обратилась в поликлинику ГАУЗ «Челябинский клинический центр онкологии и ядерной медицины» в декабре 2021 г. с жалобами на наличие опухолевидного образования на слизистой оболочке левой щеки. Из анамнеза известно, что она болеет в течение нескольких месяцев, когда отметила появление язвенного дефекта на слизистой щеки. Проводилось консервативное лечение у стоматолога по месту жительства, которое дало кратковременный положительный эффект. Находилась на лечении в отделении челюстно-лицевой хирургии с диагнозом «хронический одонтогенный остеомиелит нижней челюсти слева, осложненный абсцессом жевательной области». 27.10.2021 в условиях отделения челюстно-лицевой хирургии проведены иссечение пораженной



Рис. 1. Пациентка М., рак слизистой оболочки левой щеки, сT4aN1M0, IVA стадия

Fig. 1. Female patient M., cancer of the left buccal mucosa, cT4aN1M0, stage IVA

кости, секвестрэктомия, удаление 38-го зуба, вскрытие абсцесса и биопсия. Гистологическое заключение: плоскоклеточный рак слизистой оболочки полости рта умеренной степени дифференцировки.

После выписки из стационара пациентка обратилась в поликлинику ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины». При осмотре на слизистой левой щеки выявлено экзофитное инфильтративное образование, тотально выстилающее слизистую левой щеки с переходом опухоли по переходной складке на альвеолярный отросток нижней челюсти с 32-го по 38-й зуб. Спереди образование доходило до угла рта, сзади — до ретромолярной области слева, без инфильтрации жевательной мускулатуры. Образование инфильтрировало мягкие ткани левой щеки.

Пациентка дообследована согласно клиническим рекомендациям. После проведения исследований данные, свидетельствующие об отдаленном метастазировании, не получены. Установлен клинический диагноз: рак слизистой оболочки левой щеки, cT4N1M0, IVA стадия. Проведен консилиум. На 1-м этапе показано хирургическое лечение в объеме удаления опухоли левой щеки, резекции нижней челюсти с экзартикуляцией височно-нижнечелюстного сустава слева, селективной лимфаденэктомии слева (I–V уровни), комбинированной реконструкции дефекта левой щеки лучевым лоскутом на микрососудистых анастомозах (устранение дефекта слизистой) и пекторальным лоскутом (устранение дефекта кожи и мягких тканей левой щеки). На 2-м этапе лечения запланировано проведение курса химиолучевой терапии.



Рис. 2. Вид операционной раны

Fig. 2. Operative wound



Рис. 3. Устраненный дефект мягких тканей левой щеки. Интраоперационное фото

Fig. 3. Closed defect of the soft tissues of the left cheek. Intraoperative photo

Получено согласие пациентки на проведение хирургического вмешательства. 15.12.2021 выполнены резекция слизистой и мягких тканей левой щеки, альвеолярного отростка верхней челюсти, боковая сегментарная резекция нижней челюсти с экзартикуляцией височно-нижнечелюстного сустава слева с комбинированной пластикой дефекта микрохирургическим лучевым и пекторальным лоскутами, селективная шейная лимфаденэктомия I–V уровней слева.

Гистологическое заключение № 8071/3: плоскоклеточная ороговевающая карцинома левой щеки полости рта умеренной степени дифференцировки (G₂) размерами 5,0 × 3,5 см, расстояние от ближнего края резекции — 1,0 см, от дальнего края резекции — 2,5 см. Инвазия на глубину около 1,0 см с прорастанием мышечной и костной тканей альвеолярного отростка. Определяются периневральная и перивазальная инвазии, опухолевые эмболы. По краям резекции роста опухоли нет. Исследованы 20 ЛУ клетчатки шеи слева I–V уровней, из них в I уровне — макromетастаз с инвазией капсулы ЛУ и субтотальным замещением лимфоидной ткани. В ткани слюнной железы роста опухоли нет.

На 10-е сутки у пациентки отмечен венозный тромбоз пекторального лоскута. В срочном порядке 27.12.2021 выполнены некрэктомия пекторального лоскута слева, формирование оростомы, закрытие дефекта мягких тканей надключичным лоскутом. 17.01.2022 проведен консилиум: с учетом результатов гистологического заключения,



Рис. 4. Тромбоз пекторального лоскута. 10-е сутки после операции
Fig. 4. Thrombosis of the pectoral flap. Day 10 after surgery



Рис. 5. Некроз надключичного лоскута. Сформированная оростомы
Fig. 5. Necrosis of the supraclavicular flap. Developed orostoma

послеоперационных осложнений, размеров опухоли и наличия факторов риска показан послеоперационный курс химиолучевой терапии. В связи с наличием оростомы и ограничением питания через рот, а также планируемым проведением дистанционной лучевой терапии для адекватного питания на время применения специальных методов лечения показано наложение гастростомы. Эндоскопическая гастростомия выполнена 18.01.2022.

С момента некроза пекторального, а затем надключичного лоскута и формирования оростомы проводилось консервативное лечение: перевязки с растворами местных антисептиков, антибактериальная терапия с учетом бактериологического посева из раны, сопроводительная терапия, высокобелковое зондовое питание. На фоне терапии отмечены уменьшение раневой поверхности, активные грануляции, эпителизация тканей шеи, формирование оростомы. Лучевой лоскут функционирует, выполняет барьерную функцию. На 42-е сутки пациентка выписана из стационара.

С февраля 2022 г. по март 2022 г. пациентке проведен послеоперационный курс химиолучевой терапии на фоне радиомодификации цисплатином в дозе 100 мг/м² в 1, 22 и 43-й день в традиционном режиме фракционирования до суммарной очаговой дозы 60 Гр на первичный

очаг и 54 Гр — на пути метастазирования. Пациентка перенесла лечение удовлетворительно.

В последующем больная активно наблюдалась в поликлинике ГАОУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины». При контрольном обследовании через 1 год данных, свидетельствующих о локорегионарном рецидиве и прогрессировании процесса, не получено.

С учетом ранее проведенных реконструктивных операций и использованных локальных лоскутов (пекторального, надключичного) для закрытия оростомы и дефекта мягких тканей левой щеки решено использовать лоскут переднелатеральной поверхности бедра с включением фрагмента прямой мышцы бедра. Для выполнения сосудистых анастомозов выбраны сосуды ранее фиксированного лучевого лоскута, поскольку в области шеи наблюдался выраженный рубцовый процесс (следствие некроза пекторального и надключичного лоскутов и заживления раны вторичным натяжением). 17.01.2023 выполнена реконструкция дефекта левой щеки лоскутом переднелатеральной поверхности правого бедра с микрохирургическими анастомозами. Пациентка выписана из отделения опухолей головы и шеи на 8-е сутки без осложнений.



Рис. 6. Течение раневого процесса на фоне проведения консервативной терапии

Fig. 6. Progression of wound process during conservative treatment



Рис. 7. Локальный статус пациентки через 1 год после операции. Оро-стома, дефект мягких тканей левой половины лица

Fig. 7. Local status of the patient 1 year after surgery. Oro-stoma, defect of the soft tissues of the left half of the face



Рис. 8. Внешний вид пациентки через 8 нед после операции

Fig. 8. Patient 8 weeks after surgery

Заключение

Представленный клинический случай демонстрирует возможности отсроченной микрохирургической реконструкции даже у пациентов с наличием осложнений после первичного хирургического лечения и лучевой терапии. Тщательное предопера-

ционное планирование предстоящей микрохирургической реконструкции помогает хирургам выбрать оптимальный лоскут для замещения дефекта, подобрать сосуды с минимальным риском осложнений и достичь удовлетворительных реконструктивных результатов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. The state of oncological care to the population of Russia in 2021. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute — branch of the Federal State Budgetary Institution “NMIC of Radiology” of the Ministry of Health of Russia, 2022. (In Russ.).
2. Мусин Ш.И., Султанбаев А.В., Меньшиков К.В. и др. Хирургический этап в последовательной терапии нерезектабельного рака полости рта Т3–4bN0–3M0: оценка результатов лечения. Опухоли головы и шеи 2021;11(4):41–9. DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-4-41-49 Musin S.I., Sultanbayev A.V., Menshikov K.V. et al. Surgical stage in sequential therapy of unresectable oral cancer T3–4bN0–3M0: evaluation of treatment results. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2021;11(4):41–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-4-41-49
3. Рудык А.Н., Бусыгин М.А., Хамидуллин Р.Г. и др. Опыт применения технологий 3D-визуализации и принтинга в клинической практике при реконструкции дефектов нижней челюсти при злокачественных новообразованиях. Поволжский онкологический вестник 2017;4:25–9. Rudyk A.N., Busygin M.A., Khamidullin R.G. et al. Experience in the application of 3D imaging and printing technologies in clinical practice in the reconstruction of mandibular defects in malignant neoplasms. *Povolzhskij onkologicheskij vestnik = Volga Oncological Bulletin* 2017;4:25–9. (In Russ.).
4. Gilbert R.W. Reconstruction of the oral cavity; past, present and future. *Oral Oncol* 2020;108:104683. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2020.104683
5. Genden E.M., Rinaldo A., Suárez C. et al. Complications of free flap transfers for head and neck reconstruction following cancer resection. *Oral Oncol* 2004;40(10):979–84. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2004.01.012
6. Iyer S., Ramu J., Krishnadas A. Secondary reconstruction of head and neck cancer defects — principles in its practice. *J Maxillofacial Oral Surg* 2023;22(Suppl. 1):1–9. DOI: 10.1007/s12663-023-01875-x

Вклад авторов

А.О. Гузь: написание текста статьи;

А.В. Гарев: получение данных для анализа, анализ полученных данных;

А.С. Захаров, Д.М. Фаткуллин, М.И. Соколова: написание текста статьи, обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contribution

A.O. Guz: article writing;

A.V. Garev: obtaining data for analysis, analysis of the data obtained;

A.S. Zakharov, D.M. Fatkullin, M.I. Sokolova: article writing, review of publications on the topic of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

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

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

А.С. Захаров / A.S. Zakharov: <https://orcid.org/0000-0002-7435-3306>

Д.М. Фаткуллин / D.M. Fatkullin: <https://orcid.org/0000-0001-9533-4107>

М.И. Соколова / M.I. Sokolova: <https://orcid.org/0000-0002-9026-1153>

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 article was prepared without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

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

Статья поступила: 22.05.2023. **Принята к публикации:** 25.06.2023.

Article submitted: 22.05.2023. **Accepted for publication:** 25.06.2023.