

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



ОПУХОЛИ ГОЛОВЫ и ШЕИ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
ЖУРНАЛ

*ПЭТ-КТ с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой
при плоскоклеточном раке головы
и шеи*

*Внутриартериальная
регионарная полихимиотерапия
плоскоклеточного рака
головы и шеи*

*Профилактика лучевого мукозита
полости рта и ротоглотки*

3

2019 / ТОМ 9

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

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Подвязников Сергей Олегович, д.м.н., профессор кафедры онкологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» 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., заведующий отделением опухолей верхних дыхательных и пищеварительных путей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 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 «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

О С Н О В А Н В 2 0 0 9 Г .

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 по адресу:
115478, Москва,
Каширское шоссе, 23/2,
НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина,
23-й этаж, каб. 2313,
Сергею Олеговичу Подвязникову
e-mail: info@hnonco.ru

Редактор: Е.Г. Бабаскина
Корректор: В.Е. Ефремова
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.

3 **ТОМ 9**
'19

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

Опухоли головы и шеи.
2019. Том 9. № 3. 1–104.

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2019
Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» – 82408

Отпечатано в типографии
ООО «Медиаколор»
Тираж 2000 экз.
www.ogsh.abvpress.ru

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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, заведующий хирургическим отделением опухолей головы и шеи НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Алешин Владимир Александрович, научный сотрудник нейрохирургического (онкологического) отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Ахундов Азер Альбрамиз оглы, д.м.н., профессор, старший научный сотрудник отделения опухолей верхних дыхательных и пищеварительных путей 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, главный врач ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», заведующий кафедрой онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедрой онкологии и радиологии Уральской государственной медицинской академии дополнительного образования (Челябинск, Россия)

Вихлянов Игорь Владиславович, д.м.н., заместитель главного врача по хирургии ГБУЗ КО «Областной клинический онкологический диспансер» (Кемерово, Россия)

Дайхес Николай Аркадьевич, д.м.н., профессор, директор ФГБУ «Научно-клинический 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), главный врач ГУЗ «Иркутский областной онкологический диспансер», заведующая кафедрой онкологии ГОУ ДПО «Иркутский государственный институт усовершенствования врачей», 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)

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 радиохирргического 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)

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

Медведев Виктор Степанович, д.м.н., заведующий отделением радиохирргического лечения закрытыми радионуклидами Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (Обнинск, Россия)

Мельниченко Галина Афанасьевна, д.м.н., профессор, академик РАН, директор Института клинической эндокринологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, заместитель директора ЭНЦ по научной работе (Москва, Россия)

Минкин Александр Узбекович, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заведующий кафедрой челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России, член областного отделения Стоматологической ассоциации России (СтАР), член Совета СтАР РФ, член Комитета по опухолям головы и шеи РФ, член ученого совета СГМУ и ученого совета стоматологического факультета, член Проблемных комиссий по онкологии, хирургии, стоматологии (Архангельск, Россия)

Новожилова Елена Николаевна, д.м.н., врач высшей квалификационной категории, заведующая отделением опухолей головы и шеи Московской городской онкологической больницы № 62, член Российского общества хирургов опухолей 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, к.м.н., руководитель отделения микрохирургии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, доцент кафедры онкологии и радиологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, кафедры онкологии с курсом реконструктивно-пластической хирургии ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства» (Москва, Россия)

Пустынский Илья Николаевич, д.м.н., старший научный сотрудник отделения опухолей черепно-челюстно-лицевой области ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» 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» (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 «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России (Ростов-на-Дону, Россия)

Ткачев Сергей Иванович, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отдела радиационной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, вице-президент Российской ассоциации терапевтических радиационных онкологов (Москва, Россия)

Чойзонов Евгений Лхамашыренович, д.м.н., профессор, академик РАН, директор НИИ онкологии ФБГНУ «Томский НИМЦ РАН», член президиума Ассоциации онкологов России, председатель Ассоциации онкологов Сибири (Томск, 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)

Карахан Владислав Борисович, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения нейрохирургии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Кропотов Михаил Алексеевич, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник Центра диагностики и лечения опухолей головы и шеи ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр Департамента здравоохранения города Москвы» (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., заместитель директора ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (Москва, Россия)

ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

Адилбаев Галым Базенович, д.м.н., профессор, заведующий отделением опухолей головы и шеи Казахского научно-исследовательского института онкологии и радиологии (Алматы, Республика Казахстан)

Белоцерковский Игорь Валерьевич, к.м.н., руководитель группы онкопатологии головы и шеи ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» (Минск, Республика Беларусь)

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

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

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

Мардалейшвили Константин Михайлович, профессор, отделение онкологии Тбилисского государственного медицинского университета (Тбилиси, Грузия)

Пендхаркар Динеш, профессор Азиатского института онкологии (Мумбаи, Индия)

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, кафедра онкологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, исполнительный директор Общероссийской общественной организации «Российское общество специалистов по опухолям головы и шеи» (Москва, Россия)

НОВОСТИ



Уважаемые авторы и читатели!

Редакция журнала «Опухоли головы и шеи» и издательство «АБВ-пресс» рады сообщить вам о том, что решением Экспертного совета по отбору контента (Content Selection & Advisory Board) от 20 октября 2019 г. наш журнал – его англоязычная версия *Opukholi Golovy i Shei (Head and Neck Tumors)* (2222-1468/2411-4634) – официально включена в библиографическую и реферативную базу данных Scopus, крупнейшую базу мировой научной литературы, которая охватывает публикации более чем 5000 издательств.

Это событие имеет большое значение для нашего журнала и российской науки в целом, так как обеспечивает российских ученых дополнительной (помимо РИНЦ) платформой для сбора наукометрических данных, которая, что важно, дает им возможность сравнить собственные наукометрические показатели с показателями иностранных коллег и зарубежных научных центров. Сегодня Минобрнауки России признает данные Scopus надежными критериями общероссийской оценки эффективности деятельности высших учебных заведений. Публикации в журналах, включенных в Scopus, не только позволяют организациям и научным работникам решать отчетные задачи, повышают балльную оценку работы последних и оплату их труда, но и свидетельствуют о высоком уровне публикационной активности российских ученых, определяя возможности получения грантов от крупных международных научных фондов, а также представления результатов исследований перед мировой научной общественностью, что способствует налаживанию международного сотрудничества.

Включение журнала «Опухоли головы и шеи» в Scopus – свидетельство высокой оценки качества и потенциала нашего издания международным экспертным советом этой базы, а также признание научной значимости публикуемого нами контента. Это важное достижение и результат большой совместной организационной работы издательства и редколлегии с ориентацией на международные стандарты. На этом список задач не исчерпан, работа продолжается, в том числе по расширению круга авторов и рецензентов.

Процесс фактического индексирования статей в журнале начнется в течение 3 месяцев.

Мы выражаем искреннюю признательность нашим авторам и рецензентам, вклад которых в этот общий успех невозможно переоценить. И, безусловно, надеемся на дальнейшее плодотворное сотрудничество!



Dear authors and readers!

The Editorial Board of the journal “Head and Neck Tumors” and publishing house “ABV-press” are happy to inform you that our journal and its English version (*Opukholi Golovy i Shei (Head and Neck Tumors)* (2222-1468/2411-4634)) was included into the abstract and citation database Scopus, which is the largest world database of scientific literature that covers publication of more than 5000 publishers (decision of the Content Selection & Advisory Board dated October 20th 2019).

This event is very important for our journal and Russian science in general, because it provides Russian scientists with an additional platform (in addition to RSCI) for analyzing research data and comparing own results with findings of foreign colleagues and foreign research centers. Currently, Russian Ministry of Education and Science recognizes publications in Scopus as a reliable criterion for the assessment of activity and effectiveness of higher education institutions. Publications in journals indexed in Scopus not only allow the organizations and researchers to improve their reports, increase indices and salaries, but also indicate a high level of publication activity of Russian scientists, providing opportunities for obtaining grants from major international scientific foundations, as well as presenting their results to the world scientific community, thereby promoting international collaboration.

The inclusion of “Head and Neck Tumors” into Scopus demonstrates high quality and potential of this journal recognized by the International Expert Council, as well as acknowledgement of the scientific significance of the published content. This important achievement is a result of a great joint organizational work of the publishing house and the Editorial Board with a focus on international standards. There are still many tasks in our list, so the work will be continued, especially the recruitment of new authors and reviewers.

Publication indexing will be started within 3 months.

We are very thankful to our authors and reviewers, whose contribution to this success cannot be overestimated. And, of course, we look forward to a long and fruitful collaboration!

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

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

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



HEAD and NECK tumors

quarterly
peer-reviewed
scientific-and-practical
journal

www.ogsh.abvpress.ru

EDITOR-IN-CHIEF

Podvyaznikov Sergey O., MD, PhD, Professor of the Oncology Department of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education 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 EDITOR-IN-CHIEF

Mudunov Ali M., MD, PhD, Head of 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, 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)

3

VOL. 9
'19

FOUNDED IN 2009

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

Articles should be sent

to *Sergey Olegovich Podvyaznikov*
(e-mail: info@hnonco.ru)
or the N.N. Blokhin National Medical
Research Center of Oncology, Floor 23,
Office 2313, 23/2, Kashirskoe Shosse,
Moscow, 115478, e-mail: info@hnonco.ru

Editor: E.G. Babaskina
Proofreader: M.E. Efremova
Designer: E.V. Stepanova
Maker-up: O.V. Goncharuk

Subscription & Distribution Service
I.V. Shurgaeva, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru
Project Manager A.I. Belikova
+7 (499) 929-96-19,
belikova@abvpress.ru

*The journal was registered
at the Federal Service for Surveillance
of Communications, Information*

*Technologies, and Mass Media
(ПН No. ФС 77-36990 dated
21 July 2009).*

**If materials are reprinted in whole
or in part, reference must necessarily
be made to the "Opukholi Golovy i Shei".**

**The editorial board is not responsible
for advertising content.**

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

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

Opukholi Golovy i Shei.
2019. Vol. 9. No. 3. 1–104

© PH "ABV-Press", 2019
Pressa Rossii
catalogue index: 82408

Printed at the
Mediacolor LLC

2000 copies.
www.ogsh.abvpress.ru

EDITORIAL BOARD

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, Head of the Surgical Department of Head and Neck Tumors Research Institute of Clinical Oncology of N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Aleshin Vladimir A., Research Fellow at the Neurosurgical (Cancer) Department of N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Akhundov Azer A., MD, PhD, Professor, 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)

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, Chief Physician of Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine, 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, Deputy Chief Physician for Surgery, State Budget Healthcare Institution of Kemerovo region "Regional Clinical Oncologic Dispensary" (Kemerovo, Russia)

Dayhes Nikolay A., MD, PhD, Professor, Director of the State Organization "Research and Clinical Center of Otorhinolaryngology" of FMBA 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 Viktoriya V., MD, PhD, Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Best Oncologist of Russia (2004), Chief Physician of Irkutsk Regional Oncology Center, Head of the Oncology Department of Irkutsk State Institute for Advanced Training of Physicians, 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 Radiological 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)

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 Radiological 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)

Matiakin Eugeny G., MD, PhD, Professor, Honored Scientist of the Russian Federation (Moscow, Russia)

Medvedev Viktor S., MD, PhD, Head of the Radiosurgical Treatment of Closed Radionuclides Department of A. F. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of Russia (Obninsk, Russia)

Melnichenko Galina A., MD, PhD, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences, Director of the Institute of Clinical Endocrinology under Endocrinology Research Center (ERS) of the Ministry of Health of Russia, Deputy Director of ERS for Research Studies (Moscow, Russia)

Minkin Alexander U., MD, PhD, Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Head of the Department of Maxillofacial Surgery and Surgical Dentistry of Northern State Medical University (NSMU) of the Ministry of Health of Russia, Member of the Regional Branch of the Russian Dental Association (RDA), Member of the RDA of the Russian Federation, Member of the Committee on Head and Neck Tumors of the Russian Federation, Member of the Academic Council of NSMU and the Academic Council of the Dentistry Faculty of NSMU, Member of the Problem Committee on Oncology, Surgery, Dentistry (Arkhangelsk, 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 Surgeons, member of the Russian Problem Commission and the Expert Council for Head and Neck Tumors, member of ESMO, RUSSCO and IFHNOS International Oncology Societies, Laureate 2011 of the National Award "The Calling" (Moscow, Russia)

Ognerubov Nikolai A., MD, 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., PhD, Head of the Department of Microsurgery of P.A. Herten Moscow Oncology Research Institute – branch of National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of Russia, Associate Professor, Department of Oncology and

Radiology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Department of Oncology with Course of Reconstructive and Plastic Surgery, Institute of Advanced Education, Federal Biomedical Agency (Moscow, Russia)

Pustynsky Ilya N., MD, PhD, Senior Researcher at the Department of Cranio-Maxillo-Facial Tumors of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology 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. Hertzgen Moscow Oncology Research Institute – branch of National Medical Research Radiological 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 Rostov Cancer Research Institute of the Ministry of Health of Russia (Rostov-on-Don, Russia)

Tkachev Sergey I., MD, PhD, Professor, Leading Researcher at the Department of Radiation Oncology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia, Vice-President of the Russian Association of Radiation Medical Oncology (Moscow, Russia)

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 COUNCIL

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

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

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

Karakhan Vladislav B., MD, PhD, Professor, Leading Researcher at the Department of Neurosurgery of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Kropotov Mikhail A., MD, PhD, Professor, senior researcher at the Center for Diagnostics and Treatment of Head and Neck Tumors of the Moscow Clinical Scientific Center of the Moscow Healthcare Department (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, Deputy Director of National Medical Research Center of Endocrinology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

FOREIGN EDITORS

Adilbaev Galim B., MD, PhD, Professor, Head of the Department of Head and Neck Tumors of the Kazakh Research Institute of Oncology and Radiology (Almaty, Republic of Kazakhstan)

Belotserkovsky Igor V., PhD, Head of Head and Neck Cancer Pathology Group of N.N. Alexandrov Republican Scientific and Practical Center of Oncology and Medical Radiology (Minsk, Republic of Belarus)

Braunschweig Till, PhD, Head of Department, Institute of Pathology of University Hospital RWTH (Aachen, Germany)

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)

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

Mardaleyshvili Konstantin M., Professor, Tbilisi State Medical University, Department of Oncology (Tbilisi, Georgia)

Pendharkar Dinesh, Professor, Asian Institute of Oncology (Mumbai, India)

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, Department of Oncology of the Russian Medical Academy of Continuous Education 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)

Содержание

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВЫ И ШЕИ

| | |
|---|----|
| <i>Г.Ф. Аллахвердиева, Г.Т. Синюкова, В.Н. Шолохов, Т.Ю. Данзанова, О.А. Саприна, Е.А. Гудилина</i> Ультразвуковая диагностика плоскоклеточного рака ротоглотки и ультразвуковая оценка эффекта противоопухолевого лечения (изменения объема опухоли) | 12 |
| <i>А.М. Мудунов, Б.И. Долгушин, А.А. Ахундов, М.Н. Нариманов, Д.А. Сафаров, И.А. Трофимов, Б.Г. Пхеишова</i> Регионарная внутриартериальная полихимиотерапия как метод повышения эффективности консервативного лечения местно-распространенного плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта | 24 |
| <i>Ю.В. Алымов, А.М. Мудунов, С.Б. Алиева, А.В. Игнатова, Р.Р. Каледин, А.М. Аванесов</i> Роль препаратов гиалуроновой кислоты в профилактике и лечении лучевого мукозита полости рта и ротоглотки | 29 |

ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

| | |
|---|----|
| <i>А.М. Мудунов, Ю.В. Алымов, И.С. Романов, С.О. Подвязников, А.В. Игнатова</i> Эффективность вандетаниба в лечении медуллярного рака щитовидной железы: обзор литературы и клинический случай | 38 |
| <i>О.Д. Рыжова, М.Б. Долгушин, А.И. Михайлов, Е.Л. Дронова, Д.И. Невзоров, А.М. Мудунов, С.Б. Алиева</i> Позитронная эмиссионная томография с ¹⁸ F-фтордезоксиглюкозой, совмещенная с компьютерной томографией, при плоскоклеточном раке головы и шеи (обзор литературы) | 49 |

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

| | |
|--|----|
| <i>А.В. Назаренко, Т.Н. Борисова, С.В. Медведев, С.И. Ткачев, Е.А. Кобякова, Э.А. Нечипай, Д.С. Романов, Н.А. Козлов, Д.В. Сашин, А.Х. Бекашев, Д.Р. Насхлеташвили, Е.А. Москвина, Ю.С. Кирпичев, Д.И. Федосеенко</i> Сложность дифференцирования метастазов в головном мозге и очагов некроза как осложнения стереотаксической радиотерапии (клиническое наблюдение и обзор литературы) | 61 |
| <i>В.В. Барышев, Ф.Е. Севрюков, В.В. Польшкин, Е.А. Ханеня, Т.А. Агабабян, М.Ю. Фомин, Н.К. Силантьева, Н.Ю. Двинских, Э.Д. Акки, В.А. Панкратов, К.В. Барышев</i> Злокачественная опухоль верхней челюсти из оболочек периферических нервов: клинический случай. | 72 |
| <i>Ф.Е. Севрюков, П.А. Исаев, В.С. Медведев, А.А. Ильин, В.В. Польшкин, Ю.А. Панасейкин, Д.Н. Дербуггов, Е.В. Жаворонкова, С.А. Иванов, А.Д. Каприн</i> Солидарный метастаз светлоклеточного варианта почечно-клеточного рака в щитовидной железе | 77 |
| <i>З.А.-Г. Раджабова, М.А. Котов, С.Н. Новиков, П.И. Крживицкий, О.И. Пономарева, Е.В. Костромина, В.А. Кушнарв, А.С. Артемьева, М.А. Раджабова</i> Поражение лимфатических узлов шеи с контралатеральной стороны после лечения рака языка с отсутствием клинических признаков метастазов в лимфатических узлах шеи (клинический случай). | 83 |
| <i>К.А. Золотарев, А.М. Мудунов, Р.В. Шишков, В.Г. Поляков, Ю.В. Алымов, В.Ю. Ивашков, Н.С. Бабкин</i> Мукоэпидермоидная карцинома твердого неба у 9-летней девочки (клинический случай) | 89 |
| <i>А.И. Гафурова, В.В. Виноградов, А.С. Коробкин, С.С. Рецульский</i> Диагностика рецидива рака гортани с применением гарпунной биопсии под ультразвуковым контролем (клинический случай) | 97 |

ЮБИЛЕЙ

| | |
|---|-----|
| Академику Владимиру Георгиевичу Полякову — 70 лет | 102 |
| Ахундову Азери Алирамыз оглы — 60 лет | 105 |

Contents

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF HEAD AND NECK TUMORS

- G.F. Allakhverdieva, G.T. Sinyukova, V.N. Sholokhov, T.Yu. Danzanova, O.A. Saprina, E.A. Gudilina*
Ultrasound diagnosis of oropharyngeal squamous cell carcinoma and ultrasound evaluation of treatment efficacy (changes in tumor volume) 12
- A.M. Mudunov, B.I. Dolgushin, A.A. Akhundov, M.N. Narimanov, D.A. Safarov, I.A. Trofimov, B.G. Pkheshkhova*
Regional intra-arterial polychemotherapy to increase the effectiveness of conservative treatment of locally invasive oral squamous cell carcinoma 24
- Yu.V. Alymov, A.M. Mudunov, S.B. Alieva, A.V. Ignatova, R.R. Kaledin, A.M. Avanesov*
Role of hyaluronic acid in the prevention and treatment of radiation-induced oropharyngeal mucositis 29

REVIEW REPORTS

- A.M. Mudunov, Yu.V. Alymov, I.S. Romanov, S.O. Podvyaznikov, A.V. Ignatova*
Efficacy of vandetanib in the treatment of medullary thyroid cancer: literature review and case report 38
- O.D. Ryzhova, M.B. Dolgushin, A.I. Mikhaylov, E.L. Dronova, D.I. Nevzorov, A.M. Mudunov, S.B. Alieva*
¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography combined with computed tomography in squamous cell carcinoma of the head and neck (literature review) 49

CLINICAL CASE

- A.V. Nazarenko, T.N. Borisova, S.V. Medvedev, S.I. Tkachev, E.A. Kobyakova, E.A. Nechipay, D.S. Romanov, N.A. Kozlov, D.V. Sashin, A.Kh. Bekyashev, D.R. Naskhletashvili, E.A. Moskvina, Yu.S. Kirpichev, D.I. Fedoseenko*
Difficulties associated with differential diagnosis between brain metastases and foci of necrosis resulted from stereotactic radiotherapy (case report and literature review) 61
- V.V. Baryshev, F.E. Sevryukov, V.V. Polkin, E.A. Khanenya, T.A. Agababyan, M.Yu. Fomin, N.K. Silantieva, N.Yu. Dvinskikh, E.D. Akki, V.A. Pankratov, K.V. Baryshev*
Malignant peripheral nerve sheath tumor in the maxilla. Clinical case 72
- F.E. Sevryukov, P.A. Isaev, V.S. Medvedev, A.A. Ilyin, V.V. Polkin, Yu.A. Panaseikin, D.N. Derbugov, E.V. Zhavoronkova, S.A. Ivanov, A.D. Kaprin*
Solitary metastasis of the clear cell variant of renal cell carcinoma into the thyroid gland 77
- Z.A.-G. Radzhabova, M.A. Kotov, S.N. Novikov, P.I. Krzhivizhki, O.I. Ponomareva, E.V. Kostromina, V.A. Kushnarev, A.S. Artemieva, M.A. Radzhabova*
A lesion of contralateral neck lymph nodes in oral tongue cancer with clinically negative neck lymph nodes (clinical case) 83
- K.A. Zolotarev, A.M. Mudunov, R.V. Shishkov, V.G. Polyakov, Yu.V. Alymov, V.Yu. Ivashkov, N.S. Babkin*
Mucoepidermoid carcinoma of the hard palate in a 9-year-old girl (clinical case) 89
- A.I. Gafurova, V.V. Vinogradov, A.S. Korobkin, S.S. Reshulsky*
Diagnosed laryngeal cancer relapse using harpoon biopsy under ultrasound guidance (clinical case) 97

JUBILEE

- To the 70th anniversary of Vladimir Georgievich Polyakov 102**
- To the 60th anniversary of Azer Aliramiz ogly Akhundov 105**

Ультразвуковая диагностика плоскоклеточного рака ротоглотки и ультразвуковая оценка эффекта противоопухолевого лечения (изменения объема опухоли)

Г.Ф. Аллахвердиева, Г.Т. Синюкова, В.Н. Шолохов, Т.Ю. Данзанова, О.А. Саприна, Е.А. Гудилина
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Гонча Фаридовна Аллахвердиева goncha06@rambler.ru

Цель исследования — определить возможности ультразвукового исследования (УЗИ) в диагностике плоскоклеточного рака ротоглотки и оценке изменения объема опухоли в результате противоопухолевого лечения.

Материалы и методы. В исследование включены 98 пациентов (27 (27,5 %) женщин, 71 (72,5 %) мужчина) в возрасте от 20 до 78 лет с опухолями ротоглотки, в 12 (12,2 %) случаях — рецидивными. У 67 (68,4 %) больных опухоль располагалась в миндалинах, у 31 (31,6 %) — в корне языка, у 47 (48,0 %) наблюдалось распространение опухоли на соседние зоны, у 57 (58,2 %) выявлено поражение лимфатических узлов. У 32 пациентов на 1-м этапе лечения проведена операция, у 66 (67,3 %) — индукционная химиотерапия с последующей последовательной химиолучевой терапией. Эффект лечения оценивали через 2 нед после 2-го курса индукционной химиотерапии. Определяли изменение объема опухоли, ее структуры, характера и интенсивности васкуляризации, а также количество и размеры метастатически измененных лимфатических узлов. Результаты УЗИ сравнивали с данными фиброскопии, рентгеновской компьютерной (РКТ) и магнитно-резонансной (МРТ) томографии, проведенных через 2 нед после 2-го курса индукционной терапии (не позже чем через 7–10 дней).

Результаты. Различия между данными об объеме опухоли (первичной или рецидивной), полученными при гистологическом исследовании и УЗИ, статистически незначимы. Данные РКТ об объеме опухоли чаще совпадали с данными гистологического исследования, чем данные УЗИ (85,0 и 70,0 %), однако это различие оказалось статистически незначимым. Данные РКТ и УЗИ об объеме опухоли статистически не отличались между собой. Данные об объеме опухоли, полученные при МРТ и УЗИ, совпадали с данными гистологического исследования в 50 % случаев. Были определены наиболее характерные изменения в структуре опухоли ротоглотки, характерные для положительной и отрицательной динамики после 2 курсов индукционной химиотерапии. Объем опухоли при положительной динамике лечения статистически значимо уменьшался по данным всех методов диагностики (УЗИ, РКТ, МРТ). Между выраженностью эффекта лечения по данным УЗИ и степенью патоморфоза при гистологическом исследовании обнаружена статистически значимая отрицательная корреляция ($r = -0,69$; $p = 0,0014$).

Заключение. Возможность УЗИ в определении размеров, объема и распространенности опухоли ротоглотки сопоставимы с данными РКТ и МРТ. Различия между методами статистически незначимы. При оценке ответа опухоли на лечение результаты УЗИ более точны, чем клинические данные.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак головы и шеи, опухоль ротоглотки, ультразвуковое исследование, оценка эффективности лечения, объем опухоли

Для цитирования: Аллахвердиева Г.Ф., Синюкова Г.Т., Шолохов В.Н. и др. Ультразвуковая диагностика плоскоклеточного рака ротоглотки и ультразвуковая оценка эффекта противоопухолевого лечения (изменения объема опухоли). Опухоли головы и шеи 2019;9(3):12–23.

DOI: 10.17650/2222-1468-2019-9-3-12-23

Ultrasound diagnosis of oropharyngeal squamous cell carcinoma and ultrasound evaluation of treatment efficacy (changes in tumor volume)

G.F. Allahverdieva, G.T. Sinyukova, V.N. Sholokhov, T.Yu. Danzanova, O.A. Saprina, E.A. Gudilina

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

The study objective is to assess the capabilities of ultrasonography in the diagnosis of oropharyngeal squamous cell carcinomas and in the evaluation of treatment efficacy (changes in tumor volume).

Materials and methods. This study included 98 patients (27 (27.5 %) females and 71 (72.5 %) males aged between 20 and 78 years with oropharyngeal tumors; of them, 12 (12.2 %) patients had recurrent tumors. Sixty-seven (68.4 %) participants had their tumors located in the tonsils; 31 (31.6 %) patients had tumors of the root of the tongue; 47 (48.0 %) patients presented with tumors invading adjacent tissues; 57 (58.2 %) patients had their lymph nodes involved. Thirty-two patients were operated at the first stage of treatment, whereas 66 (67.3 %)

individuals received induction chemotherapy followed by sequential chemoradiotherapy. Treatment efficacy was evaluated 2 weeks following the completion of the second course of induction chemotherapy. We assessed tumor volume, its structure, type and intensity of vascularization, and the number and size of lymph nodes affected by metastasis. Ultrasonography findings were compared with the results of fibroscopy, X-ray computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) performed 2 weeks following the completion of the second course of induction chemotherapy (no later than 7–10 days).

Results. The disagreement between histology and ultrasonography findings reflecting tumor volume (of either newly diagnosed or recurrent tumor) was statistically insignificant. The results of X-ray CT were more likely to be in agreement with histology than the ultrasonography results (85.0 % vs 70.0 %); however, this difference was not statistically significant. Data of X-ray CT and ultrasonography on the tumor volume demonstrated no significant difference between them. MRI and ultrasonography findings on the tumor volume were consistent in 50 % of cases. We identified the most common changes in the structure of the oropharyngeal tumors typical of positive and negative dynamics after 2 courses of induction chemotherapy. Patients with positive dynamics demonstrated a significant decrease in tumor volume detected by all diagnostic methods used (ultrasonography, X-ray CT, and MRI). There was a significant negative correlation between the efficacy of treatment assessed by ultrasonography and the grade of therapeutic pathomorphosis assessed by histology ($r = -0.69$; $p = 0.0014$).

Conclusion. The accuracy of ultrasonography for the estimation of oropharyngeal tumor volume and its spread is comparable with that of X-ray CT and MRI. The disagreement between these methods was statistically insignificant. Ultrasonography is a more sensitive method for the evaluation of patient response to treatment than clinical data.

Key words: head and neck squamous cell carcinoma, oropharyngeal tumor, ultrasonography, evaluation of treatment efficacy, tumor volume

For citation: Allakhverdieva G.F., Sinyukova G.T., Sholokhov V.N. et al. Ultrasound diagnosis of oropharyngeal squamous cell carcinoma and ultrasound evaluation of treatment efficacy (changes in tumor volume). *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2019;9(3):12–23. (In Russ.).

Введение

Во всем мире отмечается рост заболеваемости раком ротоглотки, что связано с распространением вируса папилломы человека [1–3]. Именно в ротоглотке наиболее часто обнаруживают опухоль у пациентов с метастазами в лимфатических узлах шеи из невыявленного первичного очага [4]. Основные локализации опухолей ротоглотки – небные миндалины и корень языка [5]. Несмотря на это, в 60 % случаев метастатического поражения лимфатических узлов шеи первичный очаг так и не бывает найден [6]. При этом у пациентов с орофарингеальным раком достаточно высока выживаемость без прогрессирования [7, 8], но отдаленные последствия лучевой терапии, включая дисфагию, стриктуры, кариес зубов и риск инсульта, значительно ухудшают качество их жизни. Таким образом, для снижения частоты отдаленных осложнений лечения крайне важно снизить его агрессивность без ущерба для выживаемости, т. е. уменьшить объем удаляемых тканей и дозу облучения (с применением химиотерапии или без нее) [8].

К неправильному выбору объема хирургического вмешательства, формированию недостаточно широких («положительных») краев резекции и, как следствие, к необходимости дополнительного облучения в послеоперационном периоде может приводить недооценка распространенности опухолевого процесса в ходе дооперационной диагностики.

В настоящее время отсутствует легкодоступный, атравматичный метод, способный обеспечить надежную, точную оценку опухолей орофарингеальной области [9]. Традиционно для визуализации опухолей ротоглотки используются такие методы, как рентге-

новская компьютерная (РКТ) и магнитно-резонансная (МРТ) томография, позитронная эмиссионная томография (ПЭТ), совмещенная с КТ. Каждый из них имеет свои достоинства и недостатки. К недостаткам РКТ относятся артефакты, возникающие от металлических протезов в челюстно-лицевой области, а также плохая дифференциация мягких тканей. При МРТ часто наблюдаются артефакты от глотательных движений и слабая дифференциация мышц и лимфоидной ткани [10, 11]. Нормальная физиологическая активность лимфоидной ткани при ПЭТ-КТ может быть неправильно истолкована. И РКТ, и МРТ часто требуют применения контрастных препаратов, что может быть противопоказано пациентам с аллергическими реакциями и почечной недостаточностью. Отдельные авторы считают, что выбор этих методов диагностики должен основываться на знании возможностей и ограничений каждого из них [10]. Несмотря на такой мультимодальный диагностический подход, степень распространенности опухоли ротоглотки, определенная во время операции, может значительно отличаться от данных, полученных до операции [12].

Во многих исследованиях подчеркивается высокий потенциал ультразвуковой томографии в диагностике опухолей ротоглотки, но в то же время отмечено, что этот метод имеет свои недостатки: сложность визуализации этой области, нечеткость получаемых изображений, размытость границ опухоли [13–15].

S.F. Coquia и соавт. сравнили данные больных с опухолями ротоглотки, полученные при РКТ, МРТ и ПЭТ-КТ, с результатами ультразвукового исследования (УЗИ), выполненного на современной аппаратуре, и пришли к выводу, что ультразвуковые изображения ротоглотки

сопоставимы с изображениями РКТ и МРТ, но также могут предоставлять дополнительную анатомическую информацию [16].

С. Fakhry и соавт. в своей работе показали, что ультразвуковая томография при плоскоклеточном раке из невыявленного первичного очага была более точной при выявлении подозрений на наличие опухоли, чем ПЭТ-КТ. Данные УЗИ были подтверждены при гистологическом исследовании [14].

В последнее время целый ряд европейских авторов после многолетних исследований сообщает о том, что объем первичной опухоли глотки – не менее важный независимый прогностический фактор, чем стадия по системе TNM. Ученые установили пороговое значение объема опухоли – 30 см³. Прогноз при опухолях большего объема отличается от прогноза при опухолях меньшего объема [17–19].

Оценка эффекта лечения у пациентов с раком ротоглотки проводится на основе клинических данных и с применением РКТ, ПЭТ-КТ и МРТ. В сравнении с РКТ и МРТ ультразвуковая томография считается менее дорогостоящим, более портативным, доступным диагностическим методом, при этом неионизирующим. Она имеет лучшее разрешение при визуализации границ сред и тканей. Однако УЗИ требует глубокого знания сложной ультразвуковой анатомии области головы и шеи, технологии сканирования и возможностей оборудования. Повышенная экзогенность корня языка создает благоприятный фон для выявления опухолевых образований в этой области, а наличие крипт в небных миндалинах создает бороздчатую структуру при УЗИ. Нарушение и вытеснение бороздчатой структуры небных миндалин опухолью считается патогномоничным для нее диагностическим критерием. Целенаправленное сканирование миндалин и корня языка опытным специалистом может выполняться быстрее, чем ПЭТ-КТ или МРТ [16].

Отдельные зарубежные авторы отмечают высокую чувствительность УЗИ при выявлении опухолей в области корня языка, превосходящую РКТ и ПЭТ-КТ [13, 15]. Важно, что многократное проведение УЗИ безопасно, так как не подвергает пациента воздействию излучения.

При УЗИ возможность получения изображения вне традиционных ортогональных плоскостей тела улучшает визуализацию миндалин и анатомических отношений, необходимых для планирования хирургического вмешательства и лучевой терапии.

УЗИ могло бы стать большим подспорьем клиницистам как при получении дополнительной информации о первичных опухолях ротоглотки, так и при оценке эффекта противоопухолевого лечения.

Подход, при котором эффективность противоопухолевого лечения оценивают по изменению объема опухоли, представляется нам обоснованным, особенно

при сравнении результатов нескольких методов диагностики, включая УЗИ. Объем опухоли может служить достаточно четким критерием оценки и сравнения, не зависящим от выбранных проекций для измерения, что делает результаты сопоставимыми, а сравнение объективным.

Материалы и методы

УЗИ ротоглотки проводили на аппарате ACUSON S2000 (Siemens, Германия) с использованием стандартных линейных датчиков 9L4 (4–9 МГц) и 14L5 (5–14 МГц). При раке ротоглотки в задачи УЗИ входило выявление первичной или рецидивной опухоли ротоглотки, определение ее объема по 3 размерам, оценка изменений объема в ходе полихимиотерапии, а также ультразвуковых признаков опухоли, вовлечения в процесс окружающих структур и органов, регионарных лимфатических узлов шеи. Данные УЗИ в оценке эффективности противоопухолевого лечения сравнивались с данными клинического осмотра, эндоскопического исследования, РКТ и МРТ. Проведен анализ корреляции результатов УЗИ со степенью лечебного патоморфоза опухоли, выявленного при гистологическом исследовании.

В исследование включены 98 пациентов (27 (27,5 %) женщин, 71 (72,5 %) мужчина) в возрасте от 20 до 78 лет с опухолями ротоглотки. Во всех случаях была проведена гистологическая верификация диагноза.

У пациентов, которые на 1-м этапе лечения проходили полихимиотерапию, выполнено динамическое УЗИ для оценки противоопухолевого эффекта.

Опухоли ротоглотки были представлены плоскоклеточным ороговевающим и неороговевающим раком различной степени дифференцировки (табл. 1).

Таблица 1. Распределение пациентов с опухолями ротоглотки в зависимости от гистологического строения опухоли

Table 1. Distribution of patients according to histological type of oropharyngeal tumors

| Гистологическое строение опухоли Histological type | Число пациентов Number of patients | |
|---|---------------------------------------|------|
| | абс. abs. | % |
| Плоскоклеточный высокодифференцированный рак Well differentiated squamous cell carcinoma | 34 | 34,7 |
| Плоскоклеточный умереннодифференцированный рак Moderately differentiated squamous cell carcinoma | 37 | 37,8 |
| Плоскоклеточный низкодифференцированный рак Poorly differentiated squamous cell carcinoma | 27 | 27,5 |

У 86 (87,8 %) пациентов опухоль ротоглотки была первичной, у 12 (12,2 %) – рецидивной. В 67 (68,4 %) случаях опухоль располагалась в миндалинах, в 31 (31,6 %) – в корне языка, в 47 (48,0 %) наблюдалось распространение опухоли на соседние зоны, в 57 (58,2 %) выявлено поражение лимфатических узлов.

Пациенты с опухолью небных миндалин составили самую большую группу ($n = 67$), в которой наиболее часто диагностировалась IV стадия (28 (41,8 %) случаев). Больные с локализацией опухоли в корне языка со II, III и IV стадиями заболевания распределились относительно равномерно (9 (29,0 %), 10 (32,3 %) и 9 (29,0 %) соответственно) (табл. 2).

Таблица 2. Распределение больных с опухолями ротоглотки в зависимости от локализации и стадии ($n = 98$), абс. (%)

Table 2. Distribution of patients with oropharyngeal tumors according to tumor stage and location ($n = 98$), abs. (%)

| Стадия Stage | Локализация опухоли Tumor location | | Всего Total ($n = 98$) |
|-----------------|--|--|--------------------------------|
| | Небные миндалины Palatine tonsils ($n = 67$) | Корень языка Root of the tongue ($n = 31$) | |
| I | 3 (4,5) | 3 (9,7) | 6 (6,1) |
| II | 22 (32,8) | 9 (29,0) | 31 (31,6) |
| III | 14 (20,9) | 10 (32,3) | 24 (24,5) |
| IV | 28 (41,8) | 9 (29,0) | 37 (37,8) |

Наиболее часто встречались опухоли, относящиеся к категориям T2 и T3 (52 (53%) и 23 (23,5%)) соответственно, реже – опухоли, соответствующие T1 и T4 (13 (13,3 %) и 10 (10,2 %)).

На 1-м этапе лечения операция выполнена у 32 пациентов. Непосредственно перед операцией у всех пациентов проведены УЗИ и фиброскопия, дополнительно – РКТ ($n = 20$) и/или МРТ ($n = 18$).

Данные всех методов диагностики сравнивали между собой и с результатами гистологического исследования. Оценивали точность диагностических методов в определении локализации опухоли и ее распространенности.

Величина погрешности измерений, при которой совпадение результатов гистологического и ультразвукового исследований считалось корректным, составила 15 %. Величину ошибки рассчитывали как отношение разности показателей, полученных при гистологическом и ультразвуковом измерении, к показателю, полученному при гистологическом исследовании и принятому за 100 %; в анализе использовали модуль ошибки, выраженной в процентах. При сравнении диагно-

стических методов между собой также была принята величина погрешности измерений, равная 15 %.

У 66 (67,3 %) пациентов в соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава России на 1-м этапе были проведены индукционная химиотерапия с дальнейшей последовательной химиолучевой терапией в режиме: доцетаксел в дозе 75 мг/м² в 1-й день курса + цисплатин в дозе 75 мг/м² в 1-й день + 5-фторурацил в дозе 1000 мг/м²/сут с 1-го по 4-й день, всего 2–3 курса с интервалом 3 нед. В качестве конкурентной химиолучевой терапии после индукционной рекомендовано применение цисплатина в дозе 100 мг/м² в 1-й, 22-й, 43-й дни, однако ввиду высокой токсичности указанной схемы более предпочтительно еженедельное введение карбоплатина в дозе 1,5–2,0 АУС или цетуксимаба в дозе 400 мг/м² за 1 нед до начала лучевой терапии и в дозе 250 мг/м² еженедельно во время ее проведения.

У этих пациентов через 2 нед после 2-го курса индукционной химиотерапии оценивали противоопухолевый эффект: изменение объема опухоли ротоглотки, ее структуры, характера и интенсивности васкуляризации, а также количества и размеров метастатически измененных лимфатических узлов. Объем опухоли вычисляли по 3 размерам до начала лечения и через 2 нед после 2-го курса индукционной химиотерапии.

Результаты УЗИ сравнивали с данными фиброскопии, РКТ и МРТ, которые проводили через 2 нед после 2-го курса индукционной терапии. Временной промежуток, в течение которого проводили оценку эффективности лечения и сравнение данных УЗИ, РКТ и МРТ, не превышал 7–10 дней с момента окончания 2-го курса индукционной химиотерапии.

В соответствии с полученными данными эффект противоопухолевого лечения оценивали как:

- полный регресс – отсутствуют признаки опухоли;
- частичный регресс – уменьшение объема опухоли на 50 % и более;
- стабилизацию – уменьшение объема опухоли менее чем на 50 % или увеличение не более чем на 25 %;
- прогрессирование – увеличение объема опухоли более чем на 25 % или появление новых очагов на фоне лечения.

Эффект противоопухолевого лечения оценивали отдельно в первичном очаге и в метастатически измененных лимфатических узлах. Метастатический характер изменений в лимфатических узлах был подтвержден результатами пункционной биопсии и патоморфологического исследования у тех пациентов, которые перенесли лимфодиссекцию. При полном или частичном регрессе опухоли химиолучевое лечение продолжали. При стабилизации методом выбора было хирургическое лечение. У 18 пациентов этой группы после 2 курсов химиотерапии при оценке эффекта была установлена стабилизация опухолевого процесса и в дальнейшем проведено хирургическое вмешательство. У этих

пациентов эффект лечения оценивался по степени патоморфоза, определенной при гистологическом исследовании удаленных тканей.

По наиболее распространенной классификации Г.А. Лавниковой выделяют 4 степени лечебного патоморфоза: I степень – сохранено более 50 % опухолевой паренхимы; II степень – сохранено 20–50 % опухолевой паренхимы; III степень – до 20 % паренхимы опухоли сохранилось в виде отдельных очагов; IV степень – полное отсутствие опухолевой паренхимы.

Данные предоперационного УЗИ о распространенности опухолевого процесса сравнивали с данными гистологического исследования. У 3 (4,5 %) пациентов наблюдалось прогрессирование заболевания на фоне 2 курсов индукционной химиотерапии. Тактика лечения у этих больных была изменена. Лимфодиссекция была

проведена у 35 (35,7 %) пациентов, из которых у 30 (30,6 %) – односторонняя, у 5 (5,1 %) – двухсторонняя.

Ультразвуковая семиотика опухолей ротоглотки. В нашем исследовании были проанализированы ультразвуковые признаки опухолей ротоглотки у 98 пациентов (табл. 3). Опухоли небных миндалин имели чаще всего овальную форму, тогда как опухоли, расположенные в корне языка, были разной формы – от овальной и продолговатой до неправильной.

Структура рецидивных опухолей статистически значимо чаще была однородной ($p = 0,002$), первичных – неоднородной ($p = 0,002$). Возможно, это связано с тем, что рецидивные опухоли возникают на месте послеоперационных и постлучевых фиброзных изменений, что затрудняет детальную визуализацию структуры опухоли. Вероятно, это частично обуславливает

Таблица 3. Распределение опухолей гортани и гортаноглотки различной локализации по ультразвуковым характеристикам, абс. (%)

Table 3. Distribution of oropharyngeal tumors of various location according to their ultrasonic characteristics, abs. (%)

| Характеристика Characteristic | Описание Description | Первичные опухоли Newly diagnosed tumors (n = 86) | Рецидивные опухоли Recurrent tumors (n = 12) | Всего Total (n = 98) |
|-----------------------------------|--|---|--|----------------------------|
| Контур Contours | Четкие Clear | 13 (15,1) | 0 (0,0) | 13 (13,3) |
| | Нечеткие Fuzzy | 73 (84,9) | 12 (100,0) | 85 (86,7) |
| Границы Borders | Ровные Smooth | 28 (32,5) | 6 (50,0) | 34 (34,7) |
| | Неровные Irregular | 58 (67,5) | 6 (50,0) | 64 (65,3) |
| Эхогенность Echogenicity | Пониженная Decreased | 86 (100,0) | 12 (100,0) | 98 (100,0) |
| | Средняя Moderate | 0 | 0 | 0 |
| | Повышенная Increased | 0 | 0 | 0 |
| Структура Structure | Однородная Homogeneous | 23 (26,7) | 9 (75,0)* | 32 (32,5) |
| | Неоднородная Non-homogeneous | 63 (73,3) | 3 (25,0)* | 66 (67,5) |
| Васкуляризация Vascularization | Отсутствует None | 22 (25,6) | 9 (75,0)* | 31 (31,6) |
| | Пониженная (единичный сосуд в структуре) Low (a single vessel in the structure) | 32 (37,2) | 3 (25,0) | 35 (35,7) |
| | Средняя (до 3–5 сосудов в структуре) Moderate (3–5 vessels in structure) | 15 (17,4) | 0 | 15 (15,3) |
| | Повышенная (>5 сосудов) High (>5 vessels) | 17 (19,8) | 0 | 17 (17,4) |

*Различия по сравнению с первичными опухолями статистически значимы ($p < 0,05$).

*Differences compared to primary tumors are statistically significant ($p < 0.05$).



Рис. 1. Ультразвуковое исследование. Опухоль левой небной миндалины (красные стрелки). Косопоперечное сканирование, подчелюстной доступ

Fig. 1. Ultrasonography image. Tumor of the left palatine tonsil (red arrows). Oblique scanning, submandibular approach

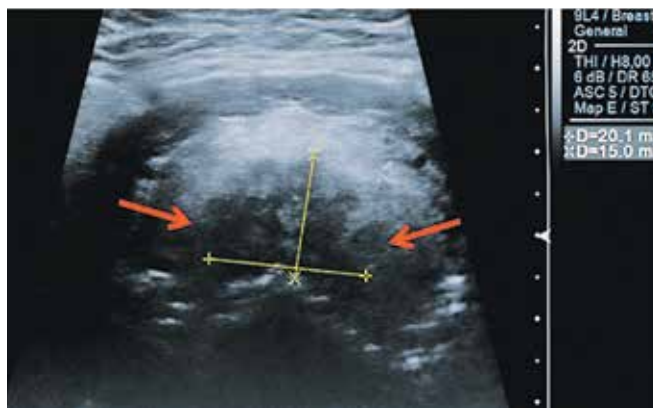


Рис. 2. Ультразвуковое исследование. Опухоль корня языка (красные стрелки). Поперечное сканирование, подчелюстной доступ

Fig. 2. Ultrasonography image. Tumor of the root of the tongue (red arrows). Transverse scanning, submandibular approach

и наличие в первичных опухолях всех 4 видов васкуляризации (см. табл. 3), а в рецидивных — наличие только единичных сосудов или их полное отсутствие. Васкуляризация рецидивных опухолей статистически значимо чаще отсутствовала ($p = 0,001$).

Опухоли ротоглотки характеризовались нечеткими контурами (86,7 % случаев), неровными границами (65,3 %), пониженной эхогенностью (100 %), неоднородной структурой (67,5 %) (рис. 1, 2).

Результаты и обсуждение

При использовании всех диагностических методов локализация опухоли была определена правильно: у 20 (62,5 %) больных опухоль была расположена в небной миндалине, у 12 (37,5 %) больных — в корне языка.

Максимальный размер (протяженность) опухоли у 32 оперированных больных по данным гистологического исследования составил в среднем $2,5 \pm 0,7$ см (от 1 до 3,5 см, медиана 2,5 см [2,1–3,0]), по данным УЗИ — $2,4 \pm 0,6$ см (от 1 до 3,7 см, медиана 2,4 см [2,1–3,0])

($p = 0,645$). Различия максимальной протяженности опухоли не превышали 15 %.

Поскольку определение размеров опухоли при РКТ и МРТ возможно только в стандартных проекциях, а при УЗИ очень сложно соблюдать стандартные положения, для объективизации оценки по данным 3 методов мы использовали такой показатель, как объем опухоли (вычисленный по 3 размерам).

Объем опухоли у 32 оперированных больных по данным гистологического исследования составил в среднем $7,8 \pm 6,1$ см³ (от 0,5 до 18,9 см³, медиана 5,0 см³ [3,4–11,3]), по данным УЗИ — $8,5 \pm 7,4$ см³ (от 0,5 до 22,2 см³, медиана 5,3 см³ [3,2–12,8]), $p = 0,645$). Различия в объеме достигали в отдельных случаях 40 %.

Данные УЗИ считали совпавшими с результатами гистологического исследования, если различия в объеме не превышали 15 %. Данные об объеме опухоли, полученные при УЗИ, совпали с данными, полученными при гистологическом исследовании, в 70,0 % случаев первичного рака ротоглотки и в 50,0 % случаев рецидивного рака, а в целом точность определения объема опухоли при УЗИ составила 62,5 % (табл. 4).

Объем опухолей, определенный при гистологическом исследовании, и объем, измеренный при УЗИ, различались статистически незначимо (для первичных опухолей $p = 0,606$, для рецидивных $p = 0,865$, для всех опухолей $p = 0,669$). Объем рецидивных опухолей был статистически значимо меньше, чем первичных, по данным обоих методов ($p = 0,0056$; $p = 0,0046$). Причем в 25 % случаев объем рецидивных опухолей, определенный при гистологическом исследовании, был больше, чем определенный при УЗИ, на 15 % и более, и эти расхождения были статистически значимо более частыми, чем при измерении объема первичных опухолей ($p = 0,044$). Следовательно, при проведении УЗИ в нашем исследовании зафиксирована тенденция к уменьшению объема рецидивных опухолей. Это, вероятно, связано с нечеткостью контуров, которая была характерна для рецидивных опухолей, а также с наличием послеоперационных и постлучевых изменений, при которых точная визуализация границ опухоли была затруднена.

У 20 пациентов с опухолями ротоглотки объем опухоли был определен по данным УЗИ и РКТ и сравнен с результатами гистологического исследования (табл. 5).

Объем опухоли, измеренный при РКТ, и объем, измеренный при УЗИ, совпадал с объемом, определенным при гистологическом исследовании, одинаково часто — в 85,0 и 70,0 % случаев (различия статистически незначимы, $p = 0,225$). В 15 % случаев при РКТ данные об объеме опухоли были завышены в сравнении с результатами гистологического исследования, а при УЗИ — одинаково часто (15 %) завышены и занижены более чем на 15 %. Объем опухолей ротоглотки, измеренный при РКТ, и объем, определенный при УЗИ,

Таблица 4. Точность измерения объема первичных и рецидивных опухолей ротоглотки при ультразвуковом исследовании в сравнении с данными гистологического исследования

Table 4. Accuracy of ultrasonography for assessing the volume of newly diagnosed and recurrent oropharyngeal tumors (compared to histology)

| Опухоли Tumors | Число пациентов, абс. (%), у которых объем опухоли по данным ультразвукового исследования в сравнении с данными гистологического исследования Number of patients (abs. (%)) in whom ultrasonography demonstrated tumors | | | Объем образования, см ³ , M ± SD (min–max), по данным исследования Tumor volume, cm ³ , M ± SD (min–max) according to | | Статистическая значимость различий <i>p</i> в сравнении с данными гистологии Significance <i>p</i> in comparison with histology data |
|--|--|---|---|--|--|---|
| | больше larger than those at histology | совпадает of the same size as those at histology | меньше smaller than those at histology | гистологического histology | ультразвукового ultrasonography | |
| Первичные (<i>n</i> = 20) Newly diagnosed (<i>n</i> = 20) | 6 (30,0) | 14 (70,0) | 0 | 10,4 ± 6,7 (0,5–18,9) | 11,3 ± 8,1 (0,5–22,2) | 0,606 |
| Рецидивные (<i>n</i> = 12) Recurrent (<i>n</i> = 12) | 3 (25,0) | 6 (50,0) | 3 (25,0)* <i>p</i> = 0,044 | 4,1 ± 1,9* (1,5–6,5) <i>p</i> = 0,0056 | 4,0 ± 1,3* (2,1–5,3) <i>p</i> = 0,0046 | 0,865 |
| Все опухоли (<i>n</i> = 32) All tumors (<i>n</i> = 32) | 9 (28,1) | 20 (62,5) | 3 (9,4) | 7,8 ± 6,1 (0,5–18,9) | 8,5 ± 7,4 (0,5–22,2) | 0,669 |

*Различия по сравнению с первичными опухолями статистически значимы (значение *p* указано в ячейке).

*Differences compared to primary tumors are statistically significant (the *p* value is specified in the cell).

Таблица 5. Точность измерения объема опухолей ротоглотки при ультразвуковом исследовании и компьютерной томографии в сравнении с данными гистологического исследования

Table 5. Accuracy of ultrasonography and computed tomography for assessing the oropharyngeal tumor volume (compared to histology)

| Исследование Examination | Число пациентов, абс. (%), у которых объем опухоли по данным ультразвукового исследования/компьютерной томографии в сравнении с данными гистологического исследования Number of patients (abs. (%)), in whom ultrasonography/computed tomography demonstrated tumors | | | Объем образования, см ³ , M ± SD (min–max) Tumor volume, cm ³ , M ± SD (min–max) | Статистическая значимость различий <i>p</i> в сравнении с данными гистологии Significance <i>p</i> in comparison with histology data |
|--|---|---|---|---|---|
| | больше larger than those at histology | совпадает of the same size as those at histology | меньше smaller than those at histology | | |
| Рентгеновская компьютерная томография (<i>n</i> = 20) X-ray computed tomography (<i>n</i> = 20) | 3 (15,0) | 17 (85,0) | 0 | 8,0 ± 6,4 (0,5–20,4) | 0,687 |
| Ультразвуковое исследование (<i>n</i> = 20) Ultrasonography (<i>n</i> = 20) | 3 (15,0) | 14 (70,0) | 3 (15,0) | 7,8 ± 7,0 (0,5–21,8) | 0,796 |
| Гистологическое исследование (<i>n</i> = 20) Histology (<i>n</i> = 20) | – | – | – | 7,2 ± 5,7 (0,5–18,4) | – |

статистически значимо не различались (*p* = 0,906). По результатам гистологического исследования объем опухоли ротоглотки у 20 больных составил в среднем 7,2 ± 5,7 см³ (от 0,5 до 18,4 см³, медиана 5,0 см³ [3,4–11,3]), эти значения также статистически значимо не отличались от результатов УЗИ и РКТ. Следовательно, возможности указанных методов в определении объема опухоли (по 3 размерам) сопоставимы.

У 18 пациентов с опухолями ротоглотки сравнили объем опухоли, вычисленный по данным УЗИ и МРТ, с результатами гистологического исследования (табл. 6). Данные об объеме опухоли, полученные при МРТ и УЗИ, совпадали с данными гистологического исследования одинаково часто – в 50 % случаев. В остальных случаях МРТ и УЗИ превышали данные об истинном объеме опухоли более чем на 15 %.

Таблица 6. Точность измерения объема опухоли ротоглотки при магнитно-резонансной томографии и ультразвуковом исследовании в сравнении с данными гистологического исследования

Table 6. Accuracy of ultrasonography and magnetic resonance imaging for assessing the oropharyngeal tumor volume (compared to histology)

| Исследование Examination | Число пациентов, абс. (%), у которых объем опухоли по данным ультразвукового исследования/магнитно-резонансной томографии в сравнении с данными гистологического исследования Number of patients (abs. (%)), in whom ultrasonography/magnetic resonance imaging demonstrated tumors | | | Объем образования, см ³ , M ± SD (min–max) Tumor volume, cm ³ , M ± SD (min–max) | Статистическая значимость различий <i>p</i> в сравнении с данными гистологии Significance <i>p</i> in comparison with histology data |
|---|--|---|---|---|---|
| | больше larger than those at histology | совпадает of the same size as those at histology | меньше smaller than those at histology | | |
| Магнитно-резонансная томография (n = 18) Magnetic resonance imaging (n = 18) | 9 (50,0) | 9 (50,0) | — | 12,3 ± 7,6 (2,1–22,2) | 0,521 |
| Ультразвуковое исследование (n = 18) Ultrasonography (n = 18) | 9 (50,0) | 9 (50,0) | — | 12,3 ± 7,8 (2,0–22,2) | 0,531 |
| Гистологическое исследование (n = 18) Histology (n = 18) | — | — | — | 10,8 ± 6,6 (1,5–18,9) | — |

Объем опухоли у 18 больных по данным гистологического исследования составил $10,8 \pm 6,6$ см³, что несколько меньше, чем по данным МРТ и УЗИ, однако различия оказались статистически незначимыми.

У 66 больных оценили эффективность лечения по данным клинического обследования после 2 курсов химиотерапии. Обследование включало фиброскопию, УЗИ, РКТ и МРТ. Были определены наиболее характерные изменения в структуре опухоли ротоглотки, характерные для положительной и отрицательной динамики после 2 курсов индукционной химиотерапии (рис. 4).

Для оценки эффективности химиолучевого лечения до и после него определяли объем опухоли по 3 размерам (поперечному, переднезаднему и продольному). Полный, частичный регресс и стабилизация считались положительной динамикой в результате лечения.

После 2 курсов полихимиотерапии объем опухолей статистически значимо уменьшился по данным всех методов диагностики, причем статистическая значимость изменений при УЗИ была самой высокой ($p = 0,00006$). По данным УЗИ объем опухоли уменьшился на 91,8 % (медиана), в то время как по данным РКТ и МРТ — лишь на 68 %, т. е. выраженность динамики по данным УЗИ была больше, чем по данным других методов диагностики (табл. 7).

Как показано в табл. 8, при проведении УЗИ ротоглотки после 2 курсов индукционной химиотерапии у 26 (39,4 %) из 66 больных был зарегистрирован полный регресс опухоли, тогда как клинические признаки полного регресса имелись только у 25 (37,9 %) больных. Частичный регресс опухоли по данным УЗИ также

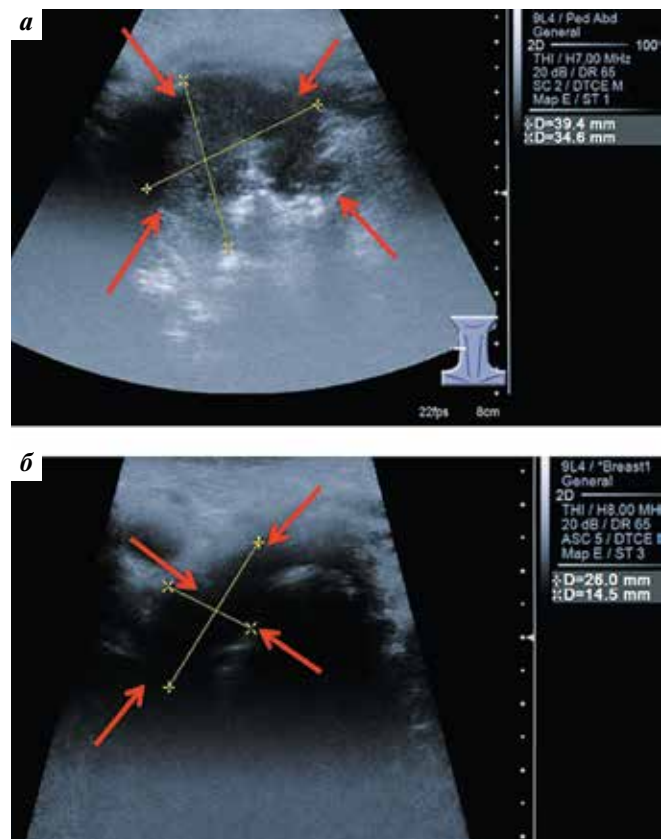


Рис. 4. Ультразвуковое исследование. Опухоль ротоглотки (красные стрелки) до химиотерапии (а) и после 2 курсов химиотерапии (б). Опухоль сократилась более чем на 50 %

Fig. 4. Ultrasonography image. Oropharyngeal tumor (red arrows) before chemotherapy (a) and after 2 courses of chemotherapy (b). The tumor has reduced by more than 50 %

Таблица 7. Объем опухоли ротоглотки до и после 2 курсов химиотерапии (n = 66)

Table 7. Volume of the oropharyngeal tumor before and after 2 courses of chemotherapy (n = 66)

| Исследование Examination | | Объем образований, см ³ Tumor volume, cm ³ | | Статистическая значимость различий p Significance, p | Уменьшение объема, % Reduced volume, % |
|--|-----------------|---|---|---|--|
| | | до химиотерапии before chemotherapy | после химиотерапии after chemotherapy | | |
| Ультразвуковое исследование (n = 66) Ultrasonography (n = 66) | M ± SD | 20,7 ± 23,4 | 7,0 ± 13,7 | 0,00006 | 62,2 ± 53,9 |
| | Me [25 %; 75 %] | 12,8 [5,4; 26,3] | 0,8 [0,0; 8,6] | | |
| | min-max | 0,48-93,8 | 0,0-66,6 | | |
| Рентгеновская компьютер- ная томография (n = 45) X-ray computed tomography (n = 45) | M ± SD | 20,1 ± 21,6 | 8,5 ± 14,3 | 0,0037 | 58,6 ± 61,3 |
| | Me [25 %; 75 %] | 12,8 [5,9; 19,2] | 4,0 [0; 8,0] | | |
| | min-max | 1,5-73,0 | 0,0-68,4 | | |
| Магнитно-резонансная томография (n = 10) Magnetic resonance imaging (n = 10) | M ± SD | 28,8 ± 24,9 | 10,1 ± 11,3 | 0,044 | 58,4 ± 58,3 |
| | Me [25 %; 75 %] | 21,4 [12,0; 35,9] | 5,0 [1,0; 23,3] | | |
| | min-max | 2,4-73,0 | 0,0-29,0 | | |

выявляли чаще, чем по результатам клинического осмотра, — в 20 (30,3 %) и 23 (34,9 %) случаях соответственно. Стабилизация была установлена при клиническом осмотре у 18 (27,3 %) пациентов, а по данным УЗИ — у 14 (21,2 %). У 3 (4,6 %) пациентов наблюдалось прогрессирование заболевания.

После окончания лечения (2 курсов индукционной химиотерапии и последующей лучевой терапии в сочетании с применением препаратов платины) при повторном УЗИ у 4 (21,1 %) из 19 пациентов опухоль не определялась (полный регресс), а у 15 (78,9 %) наблюдался частичный регресс.

Эффективность лечения также оценивали при УЗИ по состоянию метастатически измененных лимфатических узлов шеи. Эффект противоопухолевого лечения в лимфатических узлах был менее выраженным, чем в первичном очаге. У 19 (28,8 %) больных изначально отсутствовали метастазы в лимфатических узлах (N0). В 4 (6,1 %) случаях наблюдался полный регресс, в 8 (12,1 %) — частичный регресс, в 32 (48,5 %) — стабилизация. Из 3 пациентов с прогрессированием заболевания у 2 (3,0 %) было отмечено увеличение размера лимфатических узлов, а у 1 (1,5 %) — увеличение количества метастатически измененных лимфатических узлов.

Исходя из этих данных, мы установили наиболее характерные ультразвуковые признаки положительной динамики при опухоли ротоглотки, которые представлены в табл. 9.

При эффективном лечении чаще всего опухоль приобретала нечеткие контуры (65 %), более ровные границы (67,5 %) и однородную структуру (72,5 %),

Таблица 8. Оценка эффекта лечения у больных с опухолью ротоглотки по клиническим данным и по данным ультразвукового исследования

Table 8. Treatment efficacy in patients with oropharyngeal tumors according to clinical data and ultrasonic findings

| Результат лечения Treatment outcome | Частота результата лечения, абс. (%) Frequency of outcomes, abs. (%) | | |
|--|---|---|--|
| | по клиниче- ским данным после 2 курсов химио- терапии (n = 66) according to clinical data after 2 courses of chemotherapy (n = 66) | по данным ультразвуко- вого исследования according to ultrasonic findings | |
| | | после 2 курсов химио- терапии (n = 66) after 2 courses of chemotherapy (n = 66) | после окончания лечения (n = 19) after treatment completion (n = 19) |
| Полный регресс Complete response | 25 (37,9) | 26 (39,4) | 4 (21,0) |
| Частичный регресс Partial response | 20 (30,3) | 23 (34,9) | 15 (79,0) |
| Стабилизация Stable disease | 18 (27,3) | 14 (21,2) | 0 |
| Прогресси- рование Progressive disease | 3 (4,5) | 3 (4,5) | 0 |

Таблица 9. Изменения ультразвуковых характеристик опухолей ротоглотки при положительном эффекте 2 курсов химиотерапии (n = 40)

Table 9. Changes in ultrasonic characteristics of oropharyngeal tumors in patients responded to 2 courses of chemotherapy (n = 40)

| Характеристика Characteristic | Описание изменений Description of changes | Число больных, абс. (%) Number of patients, abs. (%) |
|-----------------------------------|--|---|
| Контур Contours | не изменились not changed | 10 (25,0) |
| | стали четкими became more clear | 4 (10,0) |
| | стали нечеткими became less clear | 26 (65,0) |
| Границы Borders | не изменились not changed | 9 (22,5) |
| | стали ровными became smooth | 27 (67,5) |
| | стали неровными became irregular | 4 (10,0) |
| Эхогенность Echogenicity | не изменилась not changed | 13 (32,5) |
| | понижилась decreased | 3 (7,5) |
| | повысилась increased | 24 (60,0) |
| Структура Structure | не изменилась not changed | 0 |
| | стала более однородной became more homogenous | 29 (72,5) |
| | стала более неоднородной became less homogenous | 11 (27,5) |
| Васкуляризация Vascularization | перестала определяться could not be detected any more | 22 (55,0) |
| | понижилась decreased | 15 (37,5) |
| | повысилась increased | 3 (7,5) |

отмечалось повышение эхогенности опухоли (60 %). Васкуляризация опухоли снижалась (37,5 %) или переставала определяться (55,0 %). У 3 пациентов с прогрессированием заболевания наиболее значимыми ультразвуковыми признаками стали понижение эхогенности и усиление васкуляризации опухоли.

У 11 (27,5 %) больных, у которых наблюдалось усиление неоднородности структуры на фоне положительного эффекта лечения, структура характеризовалась появлением жидкостных или гиперэхогенных включений, что могло соответствовать проявлению некроза и фиброза соответственно.

При оценке эффективности лечения по данным УЗИ, МРТ и РКТ, кроме изменения объема опухоли, была важна величина смещения анатомических границ опухоли. Например, если до лечения опухоль располагалась в небной миндалине и захватывала переднюю и заднюю небные дужки, то после химиотерапии при осмотре остаточная опухоль занимала лишь область небной миндалины, не распространяясь на небные дужки. При учете этого критерия результаты оценки эффективности противоопухолевого лечения с помощью фиброскопии, РКТ, МРТ совпали с результатами оценки с помощью УЗИ в большом числе случаев – соответственно в 62 (94,0 %), 39 (86,7 %) и 9 (90,0 %) (табл. 10). Несовпадение или частичное совпадение результатов связано с тем, что при УЗИ отмечали больший эффект, чем при использовании других методов. При фиброскопии, РКТ и МРТ как объем, так и распространенность опухолевого процесса определялись как несколько большие.

Таблица 10. Оценка эффекта противоопухолевого лечения больных раком ротоглотки при помощи фиброскопии, компьютерной и магнитно-резонансной томографии в сравнении с результатами ультразвукового исследования

Table 10. Assessment of treatment efficacy in patients with oropharyngeal cancer using fibroscopy, computed tomography, and magnetic resonance imaging compared to ultrasonography

| Результат сравнения Results | Фиброскопия (n = 66) Fibroscopy (n = 66) | Рентгеновская компьютерная томография (n = 45) X-ray computed tomography (n = 45) | Магнитно-резонансная томография (n = 10) Magnetic resonance imaging (n = 10) |
|--|---|--|---|
| Совпадает с данными ультразвукового исследования, абс. (%) Agree with ultrasonograph findings, abs. (%) | 62 (94,0) | 39 (86,7) | 9 (90,0) |
| Частично совпадает с данными ультразвукового исследования, абс. (%) Partially agree with ultrasonography findings, abs. (%) | 2 (3,0) | 2 (4,4) | – |
| Не совпадает с данными ультразвукового исследования, абс. (%) Disagree with ultrasonography findings, abs. (%) | 2 (3,0) | 4 (8,9) | 1 (10,0) |

Однако истинную динамику лечения можно оценить, только сравнив полученные результаты УЗИ с данными гистологического исследования. У 18 пациентов после 2 курсов индукционной химиотерапии по клиническим данным выявлена стабилизация, после чего выполнено хирургическое удаление первичной опухоли. По данным УЗИ стабилизация была установлена у 14 из 18 больных, а у 4 из 18 пациентов эффект лечения по данным УЗИ расценен как частичный регресс (табл. 11).

Таблица 11. Сравнение эффекта лечения, установленного по данным ультразвукового и гистологического исследований

Table 11. Comparison of the results of ultrasonography and histology in the assessment of treatment efficacy

| Степень лечебного патоморфоза по данным гистологического исследования Grade of therapeutic pathomorphosis according to histology | Частота эффекта, абс. (%), по данным ультразвукового исследования Frequency of outcomes, abs. (%) according to ultrasonography | |
|---|---|--|
| | Частичный регресс (n = 4) Partial response (n = 4) | Стабилизация (n = 14) Stable disease (n = 14) |
| Нет патоморфоза No pathomorphosis | 0 | 2 (14,3) |
| I | 0 | 7 (50,0) |
| II | 1 (25,0) | 5 (35,7) |
| III | 3 (75,0) | 0 |

Из 4 больных, у которых по результатам УЗИ выявлен частичный регресс, а по клиническим данным — стабилизация, у 3 была установлена III степень патоморфоза, при которой сохраняется до 20 % объема паренхимы опухоли, т. е. по данным гистологического

исследования подтвержден частичный регресс. Таким образом, оценка ответа опухоли на лечение по результатам УЗИ была точнее, чем по клиническим данным. Между эффектом лечения по данным УЗИ и степенью патоморфоза при гистологическом исследовании обнаружена статистически значимая корреляция ($r = -0,69$; $p = 0,0014$).

У 12 пациентов после химиолучевого лечения выполнена лимфодиссекция без удаления первичного очага. По данным гистологического исследования во всех образцах установлена IV степень патоморфоза. При этом по данным УЗИ у 8 (66,7 %) больных эффект оценивали как полный регресс и у 4 (33,3 %) — как частичный регресс.

Заключение

Как показали результаты нашего исследования, УЗИ может с успехом применяться для оценки эффективности лечения у больных с опухолями ротоглотки. Его данные о размерах, объеме и распространенности опухоли сопоставимы по точности с данными РКТ и МРТ. Различия между данными, полученными с помощью разных методов, были статистически незначимыми. При этом ультразвуковая томография — более доступный, легко воспроизводимый и менее дорогой диагностический метод, не несущий, что немаловажно, лучевую нагрузку.

В сравнении с клиническими данными, полученными в ходе фиброскопии и осмотра, результаты УЗИ являются более объективными, так как включают цифровые значения объема опухоли и его уменьшения в ходе лечения. При оценке ответа опухоли по клиническим данным и данным УЗИ в сравнении с результатами патоморфологического исследования (определения степени патоморфоза) после проведенного химиолучевого лечения установлено, что УЗИ позволяло более точно, чем клинические данные, определить эффект лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Chaturvedi A.K., Anderson W.F., Lortet-Tieulent J. et al. Worldwide trends in incidence rates for oral cavity and oropharyngeal cancers. *J Clin Oncol* 2013;31(36):4550–9. DOI: 10.1200/JCO.2013.50.3870.
2. Jemal A., Simard E.P., Dorell C. et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975–2009, featuring the burden and trends in human papillomavirus (HPV)-associated cancers and HPV vaccination coverage levels. *J Natl Cancer Inst* 2013;105(3):175–201. DOI: 10.1093/jnci/djs491.
3. Shield K.D., Ferlay J., Jemal A. et al. The global incidence of lip, oral cavity, and pharyngeal cancers by subsite in 2012. *CA Cancer J Clin* 2017;67(1):51–64. DOI: 10.3322/caac.21384.
4. Koch W.M. Clinical features of HPV-related head and neck squamous cell carcinoma: presentation and work-up. *Otolaryngol Clin North Am* 2012;45(4):779–93. DOI: 10.1016/j.otc.2012.04.004.
5. Cianchetti M., Mancuso A.A., Amdur R.J. et al. Diagnostic evaluation of squamous cell carcinoma metastatic to cervical lymph nodes from an unknown head and neck primary site. *Laryngoscope* 2009;119(12):2348–54. DOI: 10.1002/lary.20638.
6. Haas I., Hoffmann T.K., Engers R., Ganzer U. Diagnostic strategies in cervical carcinoma of an unknown primary (CUP). *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2002;259(6):325–33. DOI: 10.1007/s00405-002-0470-1.
7. Ang K.K., Harris J., Wheeler R. et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2010;363(1):24–35. DOI: 10.1056/NEJMoa0912217.

8. Fakhry C., Westra W.H., Li S. et al. Improved survival of patients with human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma in a prospective clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(4):261–9. DOI: 10.1093/jnci/djn011.
9. Faraji F., Padilla E.S., Blitz D. et al. Reader performance in the ultrasonographic evaluation of oropharyngeal carcinoma. *Oral Oncol* 2018;77:105–10. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2017.12.012.
10. Corey A.S., Hudgins P.A. Radiographic imaging of human papillomavirus related carcinomas of the oropharynx. *Head Neck Pathol* 2012;6 Suppl 1:S25–40. DOI: 10.1007/s12105-012-0374-3.
11. Deschler D.G., Richmon J.D., Khariwala S.S. et al. The “new” head and neck cancer patient—young, nonsmoker, nondrinker, and HPV positive: evaluation. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2014;151(3):375–80. DOI: 10.1177/0194599814538605.
12. Liu W.P., Reagamornrat S., Sorger J.M. et al. Intraoperative image-guided transoral robotic surgery: pre-clinical studies. *Int J Med Robot* 2015;11(2):256–67. DOI: 10.1002/rcs.1602.
13. Blanco R.G., Califano J., Messing B. et al. Transcervical ultrasonography is feasible to visualize and evaluate base of tongue cancers. *PLoS One* 2014;9(1):e87565. DOI: 10.1371/journal.pone.0087565.
14. Fakhry C., Agrawal N., Califano J. et al. The use of ultrasound in the search for the primary site of unknown primary head and neck squamous cell cancers. *Oral Oncol* 2014;50(7):640–5. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2014.03.015.
15. Mydlarz W.K., Liu J., Blanco R., Fakhry C. Transcervical ultrasound identifies primary tumor site of unknown primary head and neck squamous cell carcinomas. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2014;151(6):1090–2. DOI: 10.1177/0194599814549181.
16. Coquia S.F., Hamper U.M., Holman M.E. et al. Visualization of the oropharynx with transcervical ultrasound. *AJR Am J Roentgenol* 2015;205(6):1288–94. DOI: 10.2214/AJR.15.14299.
17. Kneegens J.L., Hauptmann M., Pameijer F.A. et al. Tumor volume as prognostic factor in chemoradiation for advanced head and neck cancer. *Head Neck* 2011;33(3):375–82. DOI: 10.1002/hed.21459.
18. Mancuso A.A., Mukherji S.K., Schmal-fuss I. et al. Preradiotherapy computed tomography as a predictor of local control in supraglottic carcinoma. *J Clin Oncol* 1999;17(2):631–7. DOI: 10.1200/JCO.1999.17.2.631.
19. Rutkowski T. The role of tumor volume in radiotherapy of patients with head and neck cancer. *Radiat Oncol* 2014;9:23. DOI: 10.1186/1748-717X-9-23.
20. Лавникова Г.А. Гистологический метод количественной оценки терапевтического повреждения опухоли. М., 1979. 13 с. [Lavnikova G.A. Histological method for the quantitative evaluation of the therapeutic lesion of tumor. Moscow, 1979. 13 p. (In Russ.)].

Вклад авторов

Г.Ф. Аллаhverдиева: разработка дизайна исследования, написание текста статьи;
 Г.Т. Синюкова, Т.Ю. Данзанова: разработка дизайна исследования;
 В.Н. Шолохов: разработка методологии исследования;
 Е.В. Ковалева, О.А. Саприна: получение данных для анализа, анализ полученных данных;
 Е.А. Гудилина: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных.

Authors' contributions

G.F. Allakhverdiev: developing the research design, article writing;
 G.T. Sinyukova, T.Yu. Danzanova: developing the research design;
 V.N. Sholokhov: developing the research method;
 E.V. Kovaleva, O.A. Saprina: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;
 E.A. Gudilina: reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data.

ORCID авторов/ORCID of authors

Г.Ф. Аллаhverдиева/G.F. Allakhverdiev: <https://orcid.org/0000-0001-5910-5892>
 Г.Т. Синюкова/G.T. Sinyukova: <https://orcid.org/0000-0002-5697-9268>
 В.Н. Шолохов/V.N. Sholokhov: <https://orcid.org/0000-0001-7744-5022>
 Т.Ю. Данзанова/T.Yu. Danzanova: <https://orcid.org/0000-000206171-6796>
 Е.В. Ковалева/E.V. Kovaleva: <https://orcid.org/0000-0003-4567-9160>
 Е.А. Гудилина/E.A. Gudilina: <https://orcid.org/0000-0003-0653-3820>

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

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

Информированное согласие. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.
Informed consent. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 02.09.2019. **Принята к публикации:** 30.09.2019.
Article submitted: 02.09.2019. **Accepted for publication:** 30.09.2019.

Регионарная внутриартериальная полихимиотерапия как метод повышения эффективности консервативного лечения местно-распространенного плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта

А.М. Мудунов¹, Б.И. Долгушин¹, А.А. Ахундов¹, М.Н. Нариманов²,
Д.А. Сафаров¹, И.А. Трофимов¹, Б.Г. Пхешхова¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

²ГБУЗ МО «Подольская городская клиническая больница»; Россия, 142100 Московская область, Подольск, ул. Кирова, 38

Контакты: Али Мурадович Мудунов ali.mudunov@inbox.ru

Цель работы — на клиническом примере продемонстрировать возможности внутриартериальной полихимиотерапии (ПХТ) в комбинированном лечении плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта.

Клиническое наблюдение. У пациента 43 лет с диагнозом плоскоклеточного рака слизистой оболочки дна полости рта с метастазами в лимфатические узлы шеи слева (T3N2bM0, IV стадия) провели 2 курса неoadъювантной регионарной внутриартериальной ПХТ (доцетаксел в дозе 105 мг, цисплатин в дозе 105 мг). Доступ осуществляли через а. lingualis. Выполнена также 96-часовая внутривенная инфузия 5-фторурацила в дозе 6800 мг. На фоне ПХТ развился мукозит слизистой оболочки полости рта II степени, гематологических побочных эффектов не наблюдалось. При клиническом обследовании установлено уменьшение объема опухоли на 60 %. По данным ультразвукового исследования измененные лимфатические узлы не обнаружены. На 2-м этапе проведены резекция тканей дна полости рта, атипичная резекция языка, краевая резекция нижней челюсти слева, фасциально-фулярное иссечение клетчатки шеи слева. По данным гистологического исследования операционного материала как в области первичной опухоли, так и в метастазах в регионарных лимфатических узлах шеи на стороне первичного опухолевого очага выявлен патоморфоз IV степени. В послеоперационном периоде проведено облучение полости рта и шеи с 2 сторон. Признаком заболевания в течение 9 мес после комплексного лечения не зарегистрировано.

Заключение. Данный клинический случай демонстрирует высокую эффективность регионарной внутриартериальной ПХТ у пациентов с местно-распространенным плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта. Представляется актуальным дальнейшее изучение возможностей этого метода в комбинированном лечении местно-распространенных форм плоскоклеточного рака полости рта.

Ключевые слова: внутриартериальная химиотерапия, местно-распространенный плоскоклеточный рак, опухоли полости рта

Для цитирования: Мудунов А.М., Долгушин Б.И., Ахундов А.А. и др. Регионарная внутриартериальная полихимиотерапия как метод повышения эффективности консервативного лечения местно-распространенного плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта. Опухоли головы и шеи 2019;9(3):24–8.

DOI: 10.17650/2222-1468-2019-9-3-24-28

Regional intra-arterial polychemotherapy to increase the effectiveness of conservative treatment of locally invasive oral squamous cell carcinoma

A.M. Mudunov¹, B.I. Dolgushin¹, A.A. Akhundov¹, M.N. Narimanov², D.A. Safarov¹, I.A. Trofimov¹, B.G. Pkeshkhova¹

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

²Podolsk City Clinical Hospital; 38 Kirova St., Podolsk 142100, Moscow Region, Russia

The objective is using a clinical example to demonstrate the possibilities of intra-arterial polychemotherapy (PCT) in the combined treatment of oral squamous cell carcinoma.

Clinical case. A 43-year-old oral squamous cell carcinoma patient with metastases to cervical lymph nodes, left side (T3N2bM0, stage IV) underwent 2 courses of regional neoadjuvant intra-arterial PCT (docetaxel at a dose of 105 mg, cisplatin at a dose of 105 mg), accessed through a. lingualis. A total dose of 6,800 mg of 5-fluorouracil was administered as a 96-hour infusion. PCT induced oral mucositis of grade 2, no hematological side effects were observed. Clinical examination revealed that tumor volume decreased by 60 %. Ultrasound detected no changes in lymph nodes. Second step included resection of oral cavity bottom tissues, atypical tongue resection, marginal resection of the lower jaw on the left, radical neck dissection on the left. Histological study of the surgical material of primary tumor region as well as metastases

of the cervical lymph nodes on the tumor side revealed pathomorphism of 4 grade. In the postoperative period, oral cavity and neck were irradiated from 2 sides. No signs of the disease were detected within 9 months after the combined treatment.

Conclusion. The clinical case demonstrates the high efficiency of regional intra-arterial PCT in patients with locally invasive oral squamous cell carcinoma. It seems relevant to further study its possibilities in the combined treatment of locally invasive forms of oral squamous cell carcinoma.

Key words: intra-arterial polychemotherapy, locally invasive squamous cell carcinoma, oral tumors

For citation: Mudunov A.M., Dolgushin B.I., Akhundov A.A. et al. Regional intra-arterial polychemotherapy to increase the effectiveness of conservative treatment of locally invasive oral squamous cell carcinoma. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2019;9(3):24–8. (In Russ.)*

Введение

В структуре общей заболеваемости злокачественными опухолями головы и шеи плоскоклеточный рак слизистой оболочки полости рта занимает 4-е место. В 25 % случаев он локализуется в области дна полости рта. Данное заболевание у 35–40 % пациентов диагностируется на III или IV стадиях, при которых необходимо проведение комбинированного или комплексного лечения [1].

Несмотря на прогресс в лечении данной нозологии, 5-летняя общая выживаемость при местно-распространенном плоскоклеточном раке слизистой оболочки полости рта, по данным разных авторов, варьирует от 50 до 60 %, как при комбинированном лечении с применением хирургического вмешательства, так и при проведении самостоятельной химиолучевой терапии [2–4].

Особенность опухолей данной локализации — раннее распространение на функционально важные структуры, такие как язык, альвеолярный отросток нижней челюсти. Часто наблюдается поражение регионарных лимфатических узлов шеи. Операция на 1-м этапе лечения в данных условиях характеризуется высокой травматичностью и обуславливает появление выраженных функциональных нарушений, что заставляет искать новые методы консервативного органосохраняющего лечения.

Консервативное лечение местно-распространенного плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта в настоящее время считается экспериментальным подходом. Оно заключается в проведении индукционной полихимиотерапии (ПХТ) с последующей лучевой терапией. В ряде исследований было продемонстрировано, что частота получения полного клинического ответа опухоли после 2 курсов индукционной ПХТ достигает 10 %, а после химиолучевой терапии — 50–60 %. Интересен тот факт, что регресс регионарных метастазов в лимфатических узлах шеи регистрируется значительно реже: частота получения полного клинического ответа после 2 курсов ПХТ — не более 6 %, после окончания комбинированного химиолучевого лечения — 25 % [5–7].

В то же время имеющиеся на сегодняшний день варианты консервативного лечения местно-распространенного плоскоклеточного рака слизистой обо-

лочка полости рта не обладают достаточной эффективностью, если судить по отдаленным результатам, в сравнении с комбинированным лечением, на 1-м этапе которого проводится хирургическое вмешательство [4, 8].

Одним из новых подходов к консервативному лечению опухолей слизистой оболочки полости рта с распространенностью T3–4, который может повысить его эффективность, может быть комбинация регионарной внутриартериальной ПХТ с последующей лучевой терапией.

В данной статье мы представляем клинический случай применения регионарной внутриартериальной ПХТ у пациента с местно-распространенным плоскоклеточным раком слизистой оболочки дна полости рта.

Клиническое наблюдение

Пациент С., 43 лет, обратился в клинику опухолей головы и шеи Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина с жалобами на болезненную язву под языком. При объективном обследовании в области слизистой оболочки дна полости рта выявлена болезненная при пальпации опухоль инфильтративно-язвенного характера размерами до 4,5 × 3,0 см с переходом на нижнебоковую поверхность языка, слизистую оболочку альвеолярного отростка нижней челюсти (рис. 1). Пальпаторно в подчелюстной области слева обнаружен лимфатический узел до 2,0 × 1,5 см, на шее в нижней трети — лимфатический узел плотной консистенции размером до 1,5 см, смещаемый, безболезненный.

После комплексного обследования пациенту установлен диагноз «плоскоклеточный рак слизистой оболочки дна полости рта с метастазами в лимфатических узлах шеи слева T3N2bM0, IV стадия».

В нашей клинике с 2018 г. проводится исследование эффективности регионарной внутриартериальной ПХТ у пациентов с местно-распространенными формами плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта III–IV стадий. Цель исследования — оценить влияние регионарной внутриартериальной ПХТ на радикальность хирургических вмешательств и частоту рецидивов после стандартного комбинированного лечения.

Согласно протоколу пациент проходит 2–3 курса индукционной регионарной внутриартериальной ПХТ



Рис. 1. Вид плоскоклеточной карциномы у пациента 43 лет при первичном обследовании

Fig. 1. Squamous cell carcinoma in a 43-year-old patient at the initial examination

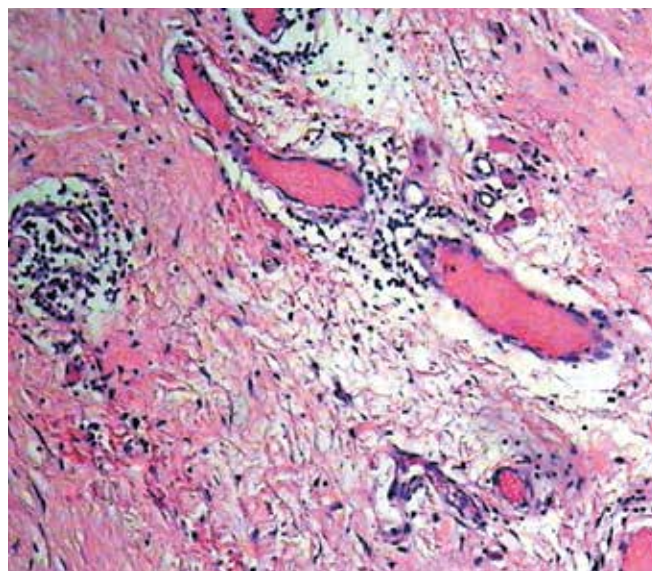


Рис. 2. Вид плоскоклеточной карциномы у пациента 43 лет после 2 курсов регионарной внутриартериальной полихимиотерапии

Fig. 2. Squamous cell carcinoma in a 43-year-old patient after 2 courses of regional intra-arterial polychemotherapy

с последующей лучевой терапией (при достижении полного клинического ответа) либо хирургическим вмешательством.

Пациент С. прошел 2 курса неoadъювантной регионарной внутриартериальной ПХТ по схеме DCF (доцетаксел в дозе 105 мг, цисплатин в дозе 105 мг). Доступ осуществляли через *a. lingualis*. Проведена также 96-часовая внутривенная инфузия 5-фторурацила (6800 мг). Пациент перенес лечение удовлетворительно. На фоне лечения развился мукозит слизистой оболочки полости рта II степени, гематологических побочных эффектов не зарегистрировано.

При контрольном обследовании после 2 курсов регионарной внутриартериальной ПХТ выявлены клинические признаки уменьшения объема опухоли на 60 % (рис. 2). При УЗИ визуализированы неизменные лимфатические узлы шеи.

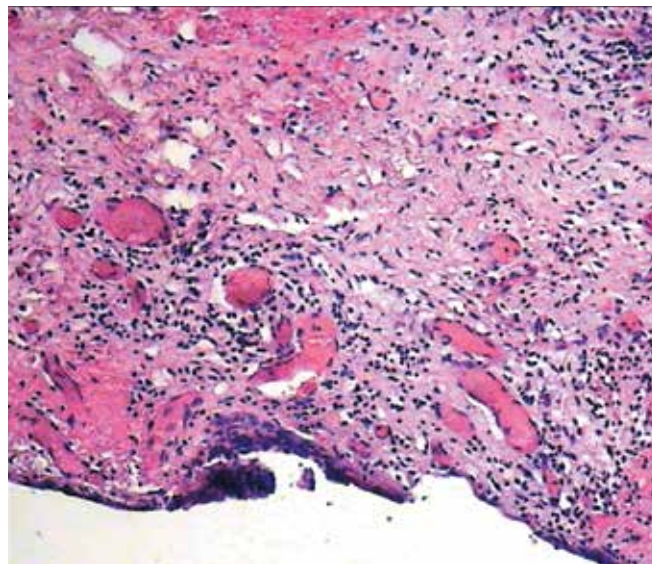


Рис. 3. Гистологическое исследование операционного материала первичного опухолевого очага. Патоморфоз IV степени по Г.А. Лавниковой
Fig. 3. Histological study of the primary tumor surgical material. Pathomorphosis, 4 grade according to G.A. Lavnikova's classification

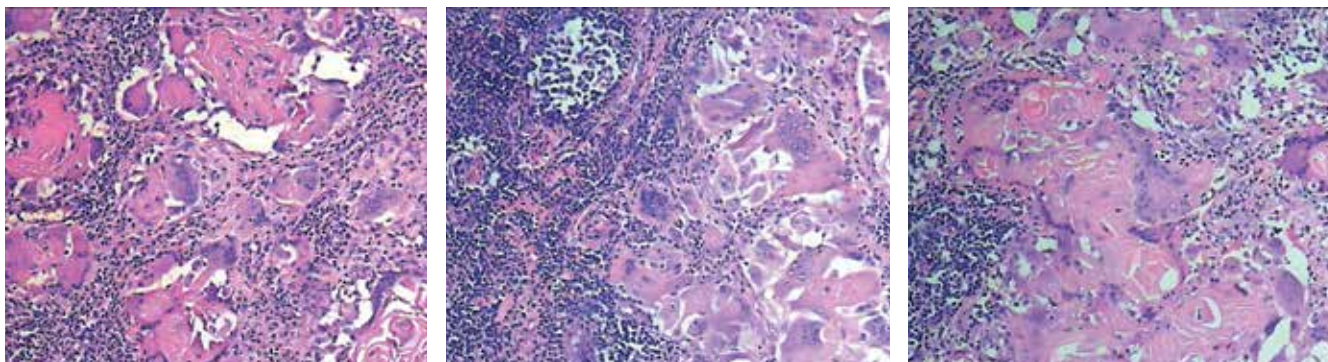


Рис. 4. Гистологическое исследование операционного материала лимфатических узлов шеи. Патоморфоз IV степени по Г.А. Лавниковой
Fig. 4. Histological study of the surgical material of cervical lymph nodes. Pathomorphosis, 4 grade according to G.A. Lavnikova's classification



Рис. 5. Вид полости рта пациента 43 лет через 9 мес после комплексного лечения плоскоклеточного рака слизистой оболочки
Fig. 5. The oral cavity of a 43-year-old patient 9 months after the combined treatment of oral squamous cell carcinoma

На 2-м этапе выполнено хирургическое вмешательство в объеме резекции тканей дна полости рта, атипичной резекции языка, краевой резекции нижней челюсти слева, фасциально-фулярного иссечения клетчатки шеи слева.

Послеоперационный период протекал без особенностей. Первые 5 сут после операции пациент получал питание через назогастральный зонд, затем зонд был удален. Произошло первичное заживление раны в полости рта и на шее без признаков воспаления. Швы на коже шеи удалены на 10-е сутки. Осложнений не зарегистрировано.

По данным гистологического исследования операционного материала как в области первичной опухоли (рис. 3), так и в метастазах в регионарных лимфатических узлах шеи на стороне первичного опухолевого очага

(рис. 4) выявлен патоморфоз IV степени (по Г.А. Лавниковой).

В послеоперационном периоде проведено облучение полости рта и шеи с 2 сторон (суммарная очаговая доза 50 Гр, разовая очаговая доза 2 Гр). Признаков заболевания в течение 9 мес после комплексного лечения не отмечено (рис. 5).

Заключение

Данный клинический случай демонстрирует высокую эффективность регионарной внутриартериальной ПХТ у пациентов с местно-распространенным плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта. Представляется актуальным дальнейшее изучение возможностей этого метода в комбинированном лечении местно-распространенных форм плоскоклеточного рака полости рта.

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

- Cooper J.S., Porter K., Mallin K. et al. National Cancer Database report on cancer of the head and neck: 10-year update. *Head Neck* 2009;31(6):748–58. DOI: 10.1002/hed.21022.
- National Cancer Institute. Surveillance, epidemiology, and end results program. Cancer stat facts: oral cavity and pharynx cancer. Available at: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/oralcav.html>.
- Ampil F.L., Caldito G., Mills G.M. Is chemoradiation as effective as surgery with postoperative radiotherapy for locally advanced (operable) head and neck cancer? A retrospective observational study. *Radiat Med* 2002;20(4):217–9.
- Iyer N.G., Tan D.S., Tan V.K. Randomized trial comparing surgery and adjuvant radiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy in patients with advanced, nonmetastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: 10-year update and subset analysis. *Cancer* 2015;121(10):1599–607. DOI: 10.1002/encr.29251.
- Мудунов А.М. Сравнительная оценка эффективности неoadъювантной химиотерапии в комплексном и комбинированном лечении плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта и ротоглотки. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2002. 25 с. [Mudunov A.M. Comparative evaluation of the effectiveness of neoadjuvant chemotherapy in the complex and combined treatment of squamous cell carcinoma of the oral mucosa and oropharynx. Abstract of the dis. ... cand. of med. sciences. Moscow, 2002. 25 p. (In Russ.)].
- Paccagnella A., Ghi M.G., Loreggian L. Concomitant chemoradiotherapy versus induction docetaxel, cisplatin and 5 fluorouracil (TPF) followed by concomitant chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer: a phase II randomized study. *Ann Oncol* 2010;21(7):1515–22. DOI: 10.1093/annonc/mdp573.
- Cohen E.E., Karrison T.G., Kocherginsky M. et al. Phase III randomized trial of induction chemotherapy in patients with N2 or N3 locally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2014;32(25):2735–43. DOI: 10.1200/JCO.2013.54.6309.
- Gore S.M., Crombie A.K., Batstone M.D., Clark J.R. Concurrent chemoradiotherapy compared with surgery and adjuvant radiotherapy for oral cavity squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2015;37(4):518–23. DOI: 10.1002/hed.23626.

Вклад авторов

А.М. Мудунов: проведение исследовательской работы, руководство исследовательской группой;
 Б.И. Долгушин: анализ публикаций по теме статьи;
 А.А. Ахундов: получение данных для анализа, экспертная оценка;
 М.Н. Нариманов: анализ полученных данных;
 Д.А. Сафаров: написание текста статьи;
 И.А. Трофимов: работа в рентгенооперационной, определение тактики проведения процедуры;
 Б.Г. Пхешхова: подготовка иллюстраций, подготовка итогового варианта статьи.

Authors' contributions

A.M. Mudunov: research work, leadership of the research team;
 B.I. Dolgushin: reviewing of publications of the article's theme;
 A.A. Akhundov: obtaining data for analysis, expert evaluation;
 M.N. Narimanov: data analysis;
 D.A. Safarov: article writing;
 I.A. Trofimov: work in x-ray operating room, determining the tactics of the procedure;
 B.G. Pkheshkhova: preparation of illustrations, preparation of the final version of the article.

ORCID авторов/ORCID of authors

А.М. Мудунов/A.M. Mudunov: <https://orcid.org/0000-0002-0918-3857>
 Б.И. Долгушин/B.I. Dolgushin: <https://orcid.org/0000-0001-7185-7165>
 А.А. Ахундов/A.A. Akhundov: <https://orcid.org/0000-0002-9543-990X>
 М.Н. Нариманов/M.N. Narimanov: <https://orcid.org/0000-0003-1806-8401>
 Д.А. Сафаров/D.A. Safarov: <https://orcid.org/0000-0003-2793-5597>
 И.А. Трофимов/I.A. Trofimov: <https://orcid.org/0000-0002-5800-8684>
 Б.Г. Пхешхова/B.G. Pkheshkhova: orcid.org/0000-0003-1448-1733

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Informed consent. The patient gave written informed consent to the publication of his data.

Статья поступила: 02.09.2019. **Принята к публикации:** 10.10.2019.

Article submitted: 02.09.2019. **Accepted for publication:** 10.10.2019.

Роль препаратов гиалуроновой кислоты в профилактике и лечении лучевого мукозита полости рта и ротоглотки

Ю.В. Алымов¹, А.М. Мудунов¹, С.Б. Алиева¹, А.В. Игнатова^{2,3}, Р.Р. Каледин¹, А.М. Аванесов^{3,4}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

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

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

⁴ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Профсоюзная, 86

Контакты: Юрий Владимирович Алымов allmedperevod@gmail.com

Один из ранних и наиболее частых побочных эффектов лучевой терапии у пациентов со злокачественными опухолями орофарингеальной зоны — мукозит. Лучевой мукозит существенно ухудшает качество жизни, комплаенс пациентов и в ряде случаев отдельные результаты лечения. Сегодня существует большой спектр препаратов и методик для профилактики и лечения данного осложнения. Тем не менее эти средства и методики также имеют побочные эффекты и не являются высокоэффективными, в связи с чем продолжается поиск универсального средства. Цель данного обзора — анализ научной литературы, посвященной изучению эффективности препаратов на основе гиалуроновой кислоты в профилактике и лечении мукозита орофарингеальной зоны.

Ключевые слова: мукозит, гиалуроновая кислота, полость рта, ротоглотка, лучевая терапия, химиолучевая терапия

Для цитирования: Алымов Ю.В., Мудунов А.М., Алиева С.Б. и др. Роль препаратов гиалуроновой кислоты в профилактике и лечении лучевого мукозита полости рта и ротоглотки. Опухоли головы и шеи 2019;9(3):29–37.

DOI: 10.17650/2222-1468-2019-9-3-29-37

Role of hyaluronic acid in the prevention and treatment of radiation-induced oropharyngeal mucositis

Yu. V. Alymov¹, A. M. Mudunov¹, S. B. Alieva¹, A. V. Ignatova^{2,3}, R. R. Kaledin¹, A. M. Avanesov^{3,4}

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

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

³RUDN University; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia;

⁴Russian Scientific Center of Roentgenradiology; 86 Profsoyuznaya St., Moscow 117997, Russia

One of the earliest and most common adverse events of radiotherapy in patients with oropharyngeal cancers is mucositis. Radiation-induced mucositis significantly impairs the quality of life, patient compliance, and sometimes even long-term treatment outcomes. Currently, there is a wide range of drugs and techniques for the prevention and treatment of this complication. Nevertheless, these methods are not always highly effective and often have their own adverse events; therefore, the search for a universal method still continues. The present review aims to analyze the efficacy of hyaluronic acid in the prevention and treatment of oropharyngeal mucositis.

Key words: mucositis, hyaluronic acid, oral cavity, oropharynx, radiotherapy, chemoradiotherapy

For citation: Alymov Yu. V., Mudunov A. M., Alieva S. B. et al. Role of hyaluronic acid in the prevention and treatment of radiation-induced oropharyngeal mucositis. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2019;9(3):29–37. (In Russ.).

Введение

Злокачественные опухоли головы и шеи — разнородная группа новообразований, локализующихся в сложной анатомо-топографической зоне и включающих рак губы, слизистой оболочки полости рта, глотки, слюнных желез, щитовидной железы и т. д. По данным

GLOBOCAN, число новых случаев опухолей головы и шеи в 2018 г. в мире превысило 1,4 млн, из которых 1/3 приходится на орофарингеальную зону [1]. В Российской Федерации в 2017 г. было выявлено более 14 тыс. новых случаев орофарингеального рака, при этом стандартизованный показатель заболеваемости составил

6,35 случая на 100 тыс. человек, а среднегодовой темп прироста заболеваемости – 2,94 % [2]. В 97 % случаев злокачественные опухоли слизистой оболочки полости рта представляют собой плоскоклеточный рак, реже – аденокарциномы и саркомы. При этом более чем у половины пациентов распространенность заболевания на момент постановки диагноза соответствует III–IV стадии [3, 4]. В связи с этим больные плоскоклеточным раком орофарингеальной зоны зачастую нуждаются в мультидисциплинарном лечении, включающем хирургическое воздействие, лучевую терапию и химиотерапию. Сочетание хирургического лечения с лучевой терапией используется наиболее часто – в 60–70 % случаев [5].

Противоопухолевый эффект лучевой терапии обусловлен воздействием ионизирующего излучения на опухолевые клетки, приводящим к образованию свободных радикалов, повреждению ДНК, а также высвобождению хемокинов, воспалительных цитокинов, нарушению межклеточного взаимодействия, что сопровождается гибелью клеток, сосудистыми реакциями, отеком и фиброзной консолидацией ткани [6, 7]. Однако действие лучевой терапии не является избира-

тельным по отношению к опухолевым клеткам: поле облучения включает на большом протяжении также здоровые ткани, в том числе слизистую оболочку орофарингеальной зоны, что сопровождается рядом побочных эффектов – развитием мукозитов, дерматитов, ксеростомии, алопеции, дисгевзии, остеонекроза, некроза мягких тканей, вторичных бактериальных и грибковых инфекций, тризм [8, 9].

Патогенез лучевого мукозита

Мукозит – наиболее частый ранний побочный эффект консервативного лечения пациентов со злокачественными опухолями головы и шеи, регистрируемый более чем в 60 % случаев [10–12]. Он возникает вследствие воздействия химиотерапевтических препаратов на клетки слизистой оболочки, что вызывает их гибель, а также, в большей степени, – вследствие воздействия ионизирующего излучения на эндотелий кровеносных сосудов и базальные клетки слизистой оболочки, подслизистую основу [13, 14].

В патогенезе лучевого мукозита выделяют 5 фаз [15] (рис. 1). В фазе инициации происходит разрыв цепей ДНК и повреждение клеток. После этого наступает

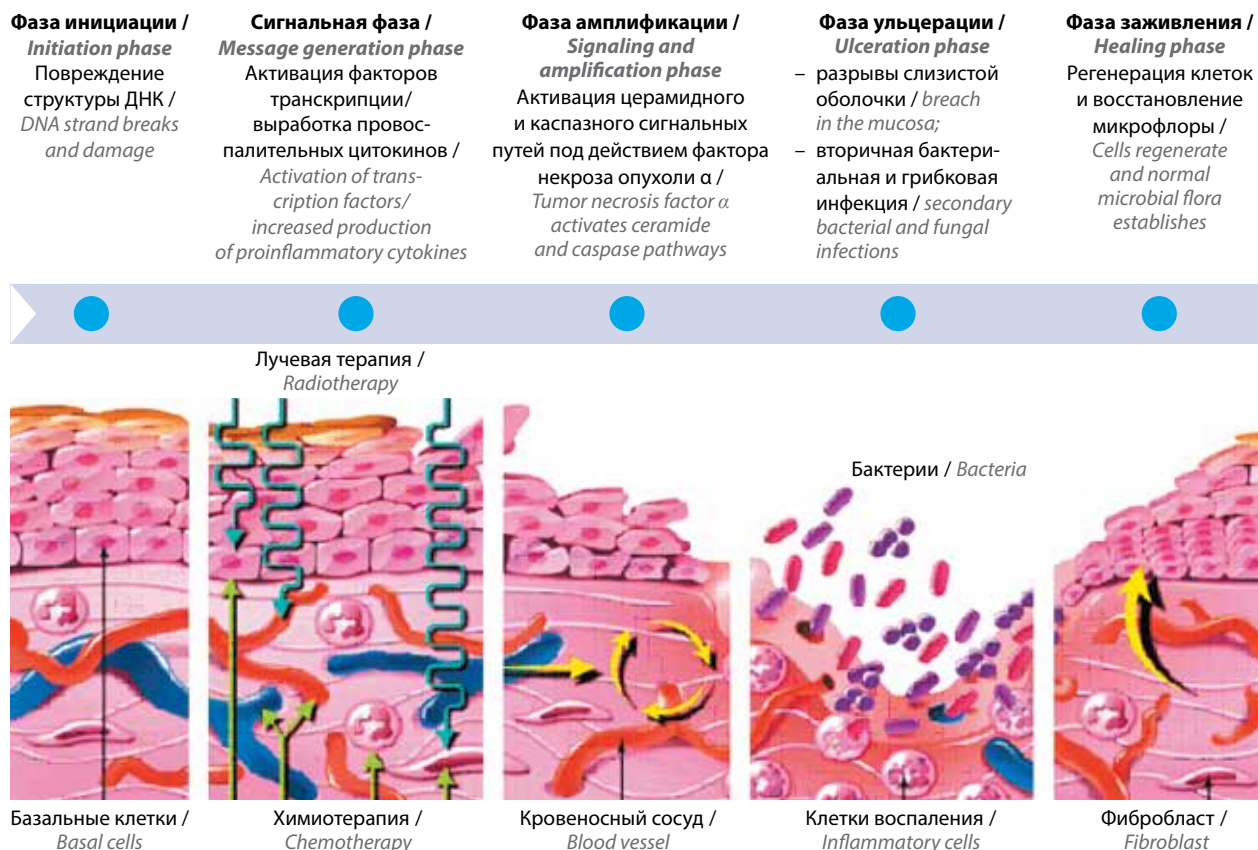


Рис. 1. Основные этапы развития лучевого мукозита орофарингеальной зоны и ассоциированные изменения слизистой оболочки*

Fig. 1. Main stages of radiation-induced oropharyngeal mucositis development and associated changes in the mucosa

*При создании рисунка использована статья [18] и материалы интернет-ресурса <https://vita.gial.ru/polosti-rt>.

сигнальная фаза, сопровождающаяся активацией факторов транскрипции, таких как ядерный фактор κB , стимулирующий высвобождение провоспалительных цитокинов, включая интерлейкины 1β и 6 . На смену сигнальной фазе приходит фаза амплификации, которая характеризуется активацией церамидного и каспазного путей под действием провоспалительных цитокинов. В результате дополнительно усиливается продукция фактора некроза опухоли α , интерлейкинов 1β и 6 .

На этом фоне происходит гомогенизация коллагена с увеличением его массы в подслизистой оболочке, фиброз тканей, снижение васкуляризации, гибель базальных клеток и ослабление регенеративной способности слизистой оболочки [16]. В итоге слизистая оболочка атрофируется и образуются язвы (фаза ulcerации), которые становятся воротами для инфекции, усугубляющей проявления мукозита. Последний этап — фаза заживления, заключающаяся в прерывании воспалительного каскада и в регенерации тканей.

Клиническая картина, тяжесть и последствия лучевого мукозита

В большинстве случаев симптомы появляются к 3-й неделе лучевой терапии [17]. Связь между сроками лучевой терапии и тяжестью мукозита отражена в классификации RTOG (Radiation Therapy Oncology Group, Группа по изучению радиотерапии в онкологии) (рис. 2).

Первый признак — эритема, которая протекает бессимптомно или проявляется непереносимостью острой или горячей пищи. На 3-й неделе от начала лучевой терапии появляются очаги десквамации эпителия, которые к 4–5-й неделе приобретают сливной характер. При этом больные жалуются на жжение, боль в полости рта и глотки, нарушение речи, сложность приема пищи



Рис. 2. Классификация мукозитов, разработанная Radiation Therapy Oncology Group с учетом длительности лучевой терапии (адаптировано из [19])

Fig. 2. Radiation Therapy Oncology Group grading criteria for radiation mucositis with the time frame (adapted from [19])



Рис. 3. Лучевой мукозит III степени тяжести по шкале Национального института онкологии США. Отмечаются выраженная отечность, эритема языка, слизистой оболочки в области мягкого и твердого неба, небных дужек, ротоглотки, отдельные очаги десквамации эпителия в области ротоглотки и сливной очаг в области кончика языка. Пациент предъявляет жалобы на выраженные боли, невозможность приема твердой пищи

Fig. 3. National Cancer Institute Common Toxicity Criteria grade III radiation-induced oral mucositis. Pronounced edema; erythema of the tongue, mucosa of the soft and hard palates, palatine arches, and oropharynx; areas of epithelial desquamation in the oropharynx and a confluent focus of desquamation on tip of the tongue. The patient complains of severe pain and inability to eat solid food

в адекватных количествах, а в некоторых случаях (при тяжелом течении) — на полную невозможность приема пищи (рис. 3). Присоединение вторичной инфекции утяжеляет состояние больного [18, 19].

Более совершенными классификациями лучевых мукозитов, позволяющими определить экстренность и объем лечебных мероприятий, считаются шкалы Национального института онкологии США (National Cancer Institute) и Всемирной организации здравоохранения (см. таблицу).

Таким образом, лучевой мукозит обуславливает снижение качества жизни и нутритивного статуса больных, а при III–IV степени тяжести и отсутствии адекватного лечения создается непосредственная угроза жизни пациента из-за присоединения вторичной инфекции и метаболических нарушений. Более того, развитие мукозита приводит к увеличению частоты и продолжительности вынужденных прерываний лечения. При этом доказано, что перерывы в лучевой терапии при злокачественных опухолях головы и шеи сопровождаются снижением выживаемости больных. В частности, в датском исследовании было продемонстрировано 9-процентное снижение 5-летнего локального контроля у больных раком глотки и гортани при проведении лучевой терапии в 2 этапа с интервалом в 3 нед

Сравнение шкал оценки тяжести мукозита

Comparison of grading systems for the assessment of oral mucositis severity

| Степень тяжести Grade | Шкала Национального института онкологии США National Cancer Institute Common Toxicity Criteria | Шкала Всемирной организации здравоохранения World Health Organization Oral Mucositis Grading Scale |
|--------------------------|---|---|
| 0 | Симптомы отсутствуют No symptoms | Симптомы отсутствуют No symptoms |
| I | Безболезненные язвочки, эритема или незначительная болезненность Painless ulcers, edema, or mild soreness | Болезненность в полости рта, язвочки отсутствуют Oral soreness, no ulcers |
| II | Болезненная эритема, отек или язвы; сохранена возможность приема твердой пищи Painful erythema, edema or ulcers; the patient is able to eat solid food | Болезненность в полости рта с наличием изъязвлений на слизистой оболочке; возможность питания сохранена Oral soreness, mucosal ulcers; the patient is able to eat solid food |
| III | Болезненная эритема, отек или язвы; отсутствует возможность приема твердой пищи Painful erythema, edema or ulcers; the patient is unable to eat solid food | Сохранена возможность приема только жидкости The patient can tolerate liquid diet only |
| IV | Необходимо парентеральное или энтеральное питание через назогастральный зонд The patient require parenteral or enteral support through a nasogastric tube | Невозможность приема твердой и жидкой пищи Oral alimentation is impossible |

[20]. В другом исследовании также было установлено, что 2-недельный перерыв статистически значимо ухудшает локальный контроль у больных злокачественными новообразованиями головы и шеи, причем увеличение общей продолжительности лечения было независимым негативным прогностическим фактором [21]. По статистическим данным, увеличение общей продолжительности лучевой терапии на 10 дней приводит к снижению 5-летней безрецидивной выживаемости в среднем на 10–20 %, при этом даже однодневный перерыв способен ухудшить локорегионарный контроль на 1,4 % [22–25]. Таким образом, адекватная профилактика и лечение лучевого мукозита у больных опухолями головы и шеи имеет огромное значение.

Строение и функции гиалуроновой кислоты

Гиалуроновая кислота – мукополисахарид, представляющий собой очень стабильный полианион линейной структуры, который состоит из 3-D-глюкуроновой кислоты и D-N-ацетилглюкозаминов, связанных между собой β -1,4- и β -1,3-гликозидными мостиками [26]. Количество дисахаридов в молекуле гиалуроновой кислоты может достигать 10 тыс. и более, при этом масса молекулы составляет около 4 млн Да, а ее протяженность – 10 мкм. Аксиальные атомы водорода образуют неполярные относительно гидрофобные участки, а расположенные по бокам цепи характеризуются полярными гидрофильными свойствами. Таким образом, молекула гиалуроновой кислоты напоминает извитую ленту, способную в 1000 раз увеличивать свою массу в водном растворе. Относительно простая по структуре молекула гиалуроновой кислоты обнаружена у всех млекопитающих, что свидетельствует о ее биологической значимости. В живых организмах гиалуроновая кислота содержится в виде соли (гиалуронана) и в больших концентрациях присутствует в соединительных тканях, в том числе в синовиальной жидкости, стекловидном теле, а также в коже и слизистых оболочках [27].

Гиалуроновая кислота выполняет ряд биологических функций, включая поддержание эластичных и вязкостных свойств соединительной ткани, участие в гидратации тканей, транспорте воды, объединении протеогликанов в супрамолекулярные комплексы во внеклеточном матриксе, а также является медиатором разъединения, митоза и миграции клеток [28]. Обладая высокой молекулярной массой, гиалуроновая кислота не всасывается при нанесении на кожу или слизистую оболочку. Вместо этого она образует тонкую светопроницаемую невидимую пленку, обладающую вязкоэластичными свойствами. Эта пленка удерживает влагу на поверхности, способствуя сохранению основных характеристик, присущих молодой и здоровой ткани, таких как гладкость, эластичность и тонус. Кроме того, гиалуроновая пленка поддерживает активность защитных механизмов ткани, препятствуя инфекционной контаминации [29] (рис. 4).

Гиалуроновая кислота также активно связывает свободные формы кислорода, постоянное воздействие которых приводит к необратимому разрушению молекул. Оксидативный стресс возникает вследствие метаболических реакций с участием кислорода и рассматривается как дисбаланс про- и антиоксидантных систем. При преобладании процессов окисления антиоксидантные системы начинают работать недостаточно эффективно, в результате чего происходит окислительное повреждение липидов, белков, углеводов и нуклеиновых кислот [30]. Когда процесс окисления затрагивает полимерные молекулы, такие как гиалуроновая кислота, происходит разрушение цепочек этих молекул (деполимеризация). Гиалуроновая

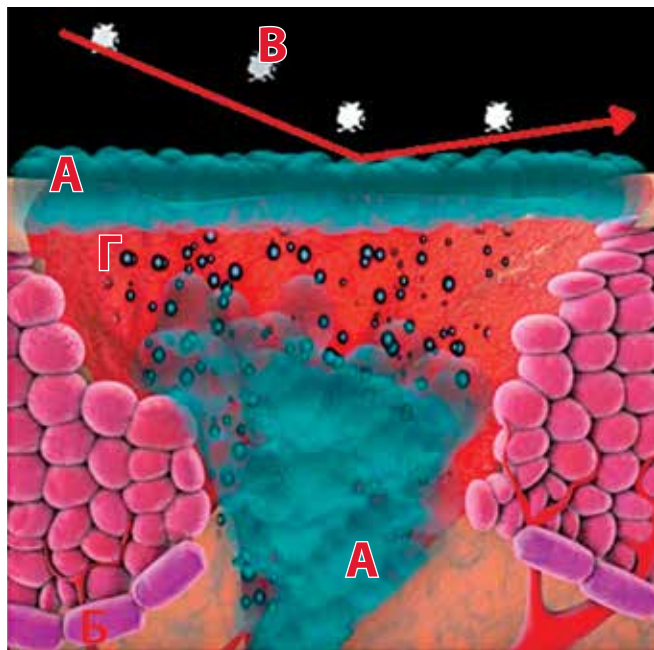


Рис. 4. Репарация слизистой оболочки под действием гиалуроновой кислоты. Гиалуроновая кислота (А) формирует защитный барьер, препятствующий проникновению инфекционных агентов (бактерий, вирусов, грибов) (В) в глубь тканей. Заполняя участки изъязвления и разрывов базальной мембраны (Б), она также способствует миграции фибробластов (Г), синтезирующих collagen, в зону повреждения, ускоряет и упорядочивает депонирование collagena, создавая условия для миграции эпителиоцитов в зону повреждения слизистой оболочки и заживления тканей*

Fig. 4. Restoration of the mucous membrane facilitated by hyaluronic acid. Hyaluronic acid (A) forms a protective barrier that prevents penetration of infectious agents (bacteria, viruses, and fungi) (B) into the tissues. By filling the areas of ulceration and basal membrane ruptures (Б), it also promotes migration of collagen-synthesizing fibroblasts (Г) in the damaged area, accelerates and regulates deposition of collagen, thereby creating optimal conditions for epithelial cell migration in the area of mucosal damage and tissue healing

*При создании рисунка использовались материалы интернет-ресурса https://www.oralscience.com/en/ingredients/hyaluronic_acid.

кислота — мощный антиоксидант, который связывает группы —ОН, защищая клетки от окислительного повреждения. При взаимодействии с радикалами кислорода молекула гиалуроновой кислоты претерпевает ряд изменений, теряя полимерную структуру, что сопровождается потерей жидкости. Гиалуроновая кислота также является важным регулятором воспалительного ответа и заживления тканей. Основной рецептор, на который она воздействует, — это CD44. Молекула CD44 находится на поверхности различных клеток, участвующих в процессе воспаления, включая лейкоциты, хондроциты, фибробласты, эндотелиальные клетки и клетки эпителия. Несмотря на отсутствие данных о точном механизме действия рецептора CD44, установлено, что он участвует в различных этапах воспаления, включая рекрутинг лимфоцитов [31]. Будучи гигроscopicной молекулой с высокоосмотическими

свойствами, гиалуроновая кислота удерживает большое количество воды и ионов, поддерживая увлажненность и тургор тканей. Ряд исследований свидетельствует о том, что это свойство гиалуроновой кислоты имеет большое значение для контроля гидратации и заживления язв слизистой оболочки полости рта [32, 33]. Необходимо отметить, что строение гиалуроновой кислоты одинаковое у всех живых организмов и во всех тканях, поэтому она не вызывает аллергических реакций и не обладает иммуногенными свойствами. Благодаря своим характеристикам, эффектам и профилю безопасности она используется в различных сферах медицины, включая эстетическую медицину, травматологию и ортопедию, стоматологию, пульмонологию [34–40].

Эффективность гиалуроновой кислоты в профилактике и лечении лучевых мукозитов

Особый интерес представляет возможность местного применения гиалуроновой кислоты с целью профилактики и лечения воспалительных изменений тканей на фоне лучевой терапии. К настоящему времени опубликованы результаты ряда лабораторных и клинических исследований, которые свидетельствуют об эффективности гиалуроновой кислоты.

В частности, в многоцентровом исследовании, проведенном N. Cirillo и соавт. [41], было изучено влияние гиалуроновой кислоты на деградацию фибробластов на фоне окислительного стресса *in vitro* и возможность применения вещества с целью профилактики мукозита полости рта *in vivo*. В эксперименте *in vitro* использовались человеческие фибробласты и эпителиоциты, полученные из тканей полости рта. Клетки инкубировались с H_2O_2 с целью индукции окислительного стресса. Исследуемую группу дополнительно обрабатывали гиалуроновой кислотой. Деградацию клеток оценивали путем анализа ДНК, активности β -галактозидазы и уровня экспрессии белков 16INK4A и α -SMA. Кроме того, определяли скорость миграции эпителиоцитов. Ученые доказали, что воздействие гиалуроновой кислоты приводило к статистически значимому уменьшению выраженности окислительного повреждения ДНК, деградации клеток и повышению скорости миграции эпителиоцитов по сравнению с показателями клеток контрольной группы. В исследовании *in vivo* на 4 пациентах, проходивших химиолучевую терапию (в среднем 32 сеанса) по поводу плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта, оценивали эффект спрея гиалуроновой кислоты как средства профилактики мукозита полости рта. У 3 пациентов симптомы мукозита отсутствовали, а у 1 больного соответствовали I степени тяжести. Необходимо отметить, что на кожных покровах, которые попадали в поле облучения и не подвергались воздействию гиалуроновой кислоты, наблюдался эпителиит (у 2 пациентов I степени тяжести

по классификации RTOG/EORTC, у 1 – II степени, у 1 – III степени).

В другом сравнительном исследовании пациенты, проходившие лучевую или химиолучевую терапию по поводу злокачественных опухолей головы и шеи (суммарная очаговая доза 30,0–71,3 Гр, разовая очаговая доза 1,8–2,6 Гр/сут), были распределены по 2 группам. В 1-й группе ($n = 83$) терапия комбинированным препаратом, содержащим гиалуроновую кислоту, вербаскозид и поливинилпирролидон, начиналась при появлении признаков мукозита, а во 2-й группе ($n = 89$) – с профилактической целью проводилась одновременно с химиолучевым лечением и продолжалась в течение 2 нед после его окончания. Оценивали частоту развития побочных эффектов II–III степени тяжести. Частота развития лучевого мукозита в 1-й и 2-й группах составила 52 и 17 % соответственно, дисфагии – 42 и 7 %, болевого синдрома – 33 и 2 %. Различия в частоте развития значимых побочных эффектов было оценено путем вычисления отношения рисков (0,19), относительного снижения рисков (0,33) и абсолютного снижения рисков между группами (0,35) [42].

Исследование, проведенное с участием 27 больных раком полости рта, носо-, рото- и гортаноглотки с лучевым мукозитом разных степеней тяжести ($\geq I$), продемонстрировало снижение выраженности болевого синдрома ($p < 0,0001$) и восстановление слизистой оболочки ($p = 0,005$) в сравнении с показателями до начала использования спрея на основе гиалуроновой кислоты. При этом клинически значимый эффект в отношении боли наблюдался уже спустя 2 ч с момента использования препарата, а в отношении состояния слизистой оболочки – через 72 ч, через 14 дней полное исчезновение симптомов зарегистрировано в 77,8 % случаев [43].

Таким образом, на основании имеющихся данных можно судить о высокой эффективности гиалуроновой кислоты как средства профилактики и лечения мукозита у больных злокачественными опухолями головы и шеи, проходящих консервативное лечение.

Обсуждение

Мукозит полости рта – наиболее частое и тяжелое осложнение консервативного лечения злокачественных опухолей орофарингеальной зоны, оказывающее заметное влияние на качество жизни, эффективность лечения пациентов и его стоимость [8, 9, 25, 44]. Несмотря на это, стандартизированное и универсальное средство для профилактики и лечения этого побочного эффекта до сих пор не разработано. Как правило, в этих целях используется комплексный подход.

Адекватный уход за полостью рта, отказ от курения и потребления алкоголя считаются наиболее эффективными методами профилактики лучевого мукозита, так как патологические процессы во рту, такие как

ксеростомия, кариес, пульпиты, заболевания периодонта, ассоциированы с бактериальной колонизацией и утяжелением мукозита [18, 45, 46]. Однако поддержания гигиены полости рта зачастую оказывается недостаточно, в связи с чем для профилактики и лечения приходится использовать различные местные и системные препараты. В частности, амифостин оказывает цитопротекторное, антиоксидантное действие и связывает свободные радикалы [47], гранулоцитарно-моноцитарный колониестимулирующий фактор В стимулирует пролиферацию кератиноцитов и заживление ран слизистой оболочки [48, 49], а глутамин продемонстрировал преимущество в снижении выраженности мукозита орофарингеальной зоны и болевого синдрома в рандомизированных контролируемых исследованиях [50, 51].

В качестве препаратов местного действия назначают β -каротин и простагландин E2 [52–55].

К физическим методам профилактики лучевого мукозита полости рта относятся применение гелий-неонового лазера и экранирование различных участков полости рта с использованием капп и иных приспособлений [46].

Для контроля боли также используются местные и системные анальгетики, включая лидокаин, дифенилгидрамин, морфин и ингибиторы циклооксигеназы-2 [46, 56, 57].

Антисептическим, антибактериальным, противовоспалительным эффектом обладают настои ромашки и шалфея, которые также препятствуют ангиоспазму [58]. В качестве симптоматических и одновременно патогенетических средств целесообразно использовать ретинол (витамин А) и токоферол (витамин Е). Витамин А и его производные активируют пролиферацию эпителия и ингибируют воспалительные процессы, а токоферол снижает выраженность оксидативного повреждения слизистой оболочки полости рта [59, 60].

При присоединении вторичной инфекции показаны противогрибковые препараты, включая флуконазол, клотримазол и амфотерицин В [16, 46, 61], антибиотики широкого спектра действия, оказывающие воздействие на грамположительные и грамотрицательные бактерии: кифрофлоксацин, ампициллин и тобрамицин [18], а также противовирусные средства, преимущественно против вируса простого герпеса I типа и *Vari-cella Zoster* [62].

Сегодня продолжается поиск эффективного, универсального и безопасного средства профилактики и лечения химиолучевого мукозита орофарингеальной зоны с учетом патогенеза данного состояния. Этим препаратом может оказаться гиалуроновая кислота, которая активно и успешно используется в различных областях медицины [34–40].

Благодаря своим свойствам и функциям гиалуроновая кислота способна воздействовать почти на все основные звенья патогенеза лучевого мукозита.

В частности, связывая активные формы кислорода, гиалуроновая кислота подавляет фазу инициации лучевого мукозита, препятствуя окислительному повреждению липидов, белков, углеводов, а также ДНК в клетках, благодаря чему сохраняется жизнеспособность эпителиоцитов и фибробластов в подслизистой основе, блокируется апоптоз [13, 15, 31, 41].

Кроме того, молекула гиалуроновой кислоты способна ингибировать сигнальную фазу мукозита, так как она связывается с рецептором CD44, подавляя рекрутинг лейкоцитов, опосредованно снижая выработку провоспалительных цитокинов, которая вызывает фиброз подслизистой основы и снижение репаративных возможностей слизистой оболочки [31, 35].

Результаты исследований также свидетельствуют о том, что после аппликаций гиалуроновой кислоты происходит ускоренное ремоделирование внеклеточного матрикса за счет активации фибробластов, синтезирующих коллаген. При этом депонирование коллагена становится более упорядоченным, создаются условия для ускоренной миграции эпителиоцитов в зону повреждения слизистой оболочки [41, 63, 64]. Таким образом, гиалуроновая кислота стимулирует фазу заживления (см. рис. 4).

Более того, благодаря высокой осмотической активности и вязкостным свойствам гиалуроновая кислота образует физический барьер между окружающей средой и подлежащими тканями, препятствуя адгезии инфекционных агентов и блокируя нервные окончания. В результате снижается выраженность болевого синдрома и происходит активация репаративных процессов [65–67].

Заключение

Опубликованные в научной литературе данные подтверждают целесообразность и эффективность использования гиалуроновой кислоты в профилактике и лечении мукозита полости рта. Учитывая вышесказанное и легкость применения гиалуроновой кислоты, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration) в 2001 г. утвердило гиалуроновую кислоту как вещество класса I для использования с целью лечения боли при мукозитах.

Благодаря своему строению, низкой абсорбции тканями, биоразлагаемости безопасность гиалуроновой кислоты у неонкологических пациентов не вызывает сомнений и научно доказана. Тем не менее это вещество ингибирует действие активных форм кислорода и подавляет окислительный стресс, который является одним из важных звеньев механизма противоопухолевого эффекта лучевой терапии, поэтому безопасность применения данного препарата у пациентов со злокачественными опухолями орофарингеальной зоны требует дополнительных исследований. Несмотря на отсутствие более крупных рандомизированных контролируемых исследований, имеющиеся данные, полученные в экспериментах и клинических протоколах *in vivo* и *in vitro*, указывают на возможность достижения быстрого и значимого эффекта от применения гиалуроновой кислоты с целью профилактики и лечения мукозита у больных опухолями головы и шеи на фоне химиолучевого лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Globocan 2018 Latest global cancer data. Available at: <https://www.iarc.fr/infographics/globocan-2018-latest-global-cancer-data/>.
2. 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, 2018. С. 11, 12, 17. Доступно по: http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2017.pdf. [Malignant tumors in Russia in 2017 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertzena, 2018. Pp. 11, 12, 17. (In Russ.) Available at: http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2017.pdf].
3. Pivot X., Felip E., ESMO Guidelines Working Group. Squamous cell carcinoma of the head and neck: ESMO clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2008;19 Suppl 2:ii79–80. DOI: 10.1093/annonc/mdn097.
4. Матякин Е.Г., Подвязников С.О. Онкология: справочник практического врача. Под ред. И.В. Поддубной. М.: МЕДпресс-информ, 2009. С. 162, 163. [Matyakin E.G., Podvyaznikov S.O. *Oncology: handbook for physicians*. Ed. by I.V. Poddubnaya. Moscow: MEDpress-inform, 2009. Pp. 162, 163. (In Russ.)].
5. Терапевтическая радиология: национальное руководство. Под ред. А.Д. Каприна, Ю.С. Мардынского. М.: Гэотар-Медиа, 2018. 704 с. [Therapeutic radiology: national guidelines. Ed. by A.D. Kaprin, Yu.S. Mardynsky. Moscow: Geotar-Media, 2018. 704 p. (In Russ.)].
6. Barnett G.C., West C.M., Dunning A.M. et al. Normal tissue reactions to radiotherapy: towards tailoring treatment dose by genotype. *Nat Rev Cancer* 2009;9(2):134–42. DOI: 10.1038/nrc2587.
7. Stone H.B., Coleman C.N., Anscher M.S., McBride W.H. Effects of radiation on normal tissue: consequences and mechanisms. *Lancet Oncol* 2003;4(9):529–36.
8. Сокуренок В.П., Корытова Л.И., Бочкарева Т.Н. Опыт конформной лучевой терапии больных с опухолями орофарингеальной зоны. *Медицинская физика* 2009;(1):39–45. [Sokurenko V.P., Korytova L.I., Bochkareva T.N. The experience of conformal radiation therapy treatment of patients with oropharyngeal cancer. *Meditsinskaya fizika = Medical Physics* 2009;(1):39–45. (In Russ.)].
9. Li Y., Taylor J.M., Ten Haken R.K., Eisbruch A. The impact of dose on parotid salivary recovery in head and neck cancer patients treated with radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67(3):660–9. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2006.09.021.
10. Rosenthal D.I., Trotti A. Strategies for managing radiation-induced mucositis in head and neck cancer. *Semin Radiat Oncol* 2009;19(1):29–34. DOI: 10.1016/j.semradonc.2008.09.006.
11. Campos M.I., Campos C.N., Aarestrup F.M., Aarestrup B.J. Oral mucositis in cancer treatment: natural history, prevention and treatment. *Mol Clin Oncol*

- 2014;2(3):337–40.
DOI: 10.3892/mco.2014.253.
12. Otmani N. Oral and maxillofacial side effects of radiation therapy on children. *J Can Dent Assoc* 2007;73(3):257–61.
 13. Redding S.W. Cancer therapy-related oral mucositis. *J Dent Educ* 2005;69(8):919–29.
 14. Barasch A., Coke J.M. Cancer therapeutics: an update on its effects on oral health. *Periodontol* 2000 2007;44:44–54.
DOI: 10.1111/j.1600-0757.2006.00199.x.
 15. Sonis S.T. The pathobiology of mucositis. *Nat Rev Cancer* 2004;4(4):277–84.
DOI: 10.1038/nrc1318.
 16. Handschel J., Prott F.J., Sunderkötter C. et al. Irradiation induces increase of adhesion molecules and accumulation of beta2-integrin-expressing cells in humans. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45(2):475–81.
DOI: 10.1016/s0360-3016(99)00202-3.
 17. Hancock P.J., Epstein J.B., Sadler G.R. Oral and dental management related to radiation therapy for head and neck cancer. *J Can Dent Assoc* 2003;69(9):585–90.
 18. Köstler W.J., Hejna M., Wenzel C., Zielinski C.C. Oral mucositis complicating chemotherapy and/or radiotherapy: options for prevention and treatment. *CA Cancer J Clin* 2001;51(5):290–315.
 19. Mallick S., Benson R., Rath G.K. Radiation induced oral mucositis: a review of current literature on prevention and management. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2016;273(9):2285–93.
DOI: 10.1007/s00405-015-3694-6.
 20. Overgaard J., Hjeltn-Hansen M., Johansen L.V., Andersen A.P. Comparison of conventional and split-course radiotherapy as primary treatment in carcinoma of the larynx. *Acta Oncol* 1988;27(2):147–52.
DOI: 10.3109/02841868809090334.
 21. Van den Bogaert W., Van der Leest A., Rijnders A. et al. Does tumor control decrease by prolonging overall treatment time or interrupting treatment in laryngeal cancer? *Radiother Oncol* 1995;36(3):177–82.
DOI: 10.1016/0167-8140(95)01597-a.
 22. Maciejewski B., Preuss-Bayer G., Trott K.R. The influence of the number of fractions and of OTT on local control and late complication rate in squamous cell carcinoma of the larynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983;9(3):321–8.
DOI: 10.1016/0360-3016(83)90290-0.
 23. Maciejewski B., Withers H.R., Taylor J.M., Hliniak A. Dose fractionation and regeneration in radiotherapy for cancer of the oral cavity and oropharynx: tumor dose-response and repopulation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;16(3):831–43.
DOI: 10.1016/0360-3016(89)90503-8.
 24. Fowler J.F., Lindstrom M.J. Loss of local control with prolongation in radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;23(2):457–67.
DOI: 10.1016/0360-3016(92)90768-d.
 25. Yao J.J., Jin Y.N., Wang S.Y. et al. The detrimental effects of radiotherapy interruption on local control after concurrent chemoradiotherapy for advanced T-stage nasopharyngeal carcinoma: an observational, prospective analysis. *BMC Cancer* 2018;18(1):740.
DOI: 10.1186/s12885-018-4495-2.
 26. Atkins E.D., Sheehan J.K. Structure for hyaluronic acid. *Nat New Biol* 1972;235(60):253–4.
DOI: 10.1038/newbio235253a0.
 27. Ialenti A., Di Rosa M. Hyaluronic acid modulates acute and chronic inflammation. *Agents Actions* 1994;43(1–2):44–7. DOI: 10.1007/bf02005763.
 28. Fraser J.R., Laurent T.C., Laurent U.B. Hyaluronan: its nature, distribution, functions and turnover. *J Intern Med* 1997;242(1):27–33.
DOI: 10.1046/j.1365-2796.1997.00170.x.
 29. Necas J., Bartosikova L., Brauner P., Kolar J. Hyaluronic acid (hyaluronan): a review. *Vet Med* 2008;53:397–411.
 30. Uttara B., Singh A.V., Zamboni P., Mahajan R.T. Oxidative stress and neurodegenerative diseases: a review of upstream and downstream antioxidant therapeutic options. *Curr Neuropharmacol* 2009;7(1):65–74.
DOI: 10.2174/157015909787602823.
 31. Wolny P.M., Banerji S., Gounou C. et al. Analysis of CD44-hyaluronan interactions in an artificial membrane system: insights into the distinct binding properties of high and low molecular weight hyaluronan. *J Biol Chem* 2010;285(39):30170–80.
DOI: 10.1074/jbc.M110.137562.
 32. Termeer C., Benedix F., Sleeman J. et al. Oligosaccharides of hyaluronan activate dendritic cells *via* toll-like receptor 4. *J Exp Med* 2002;195(1):99–111.
 33. Forteza R., Lieb T., Aoki T. et al. Hyaluronan serves a novel role in airway mucosal host defense. *FASEB J* 2001;15(12):2179–86.
DOI: 10.1096/fj.01-0036com.
 34. Jentsch H., Pomowski R., Kundt G., Gocke R. Treatment of gingivitis with hyaluronan. *J Clin Periodontol* 2003;30(2):159–64.
DOI: 10.1034/j.1600-051x.2003.300203.x.
 35. Nolan A., Baillie C., Badminton J. et al. The efficacy of topical hyaluronic acid in the management of recurrent aphthous ulceration. *J Oral Pathol Med* 2006;35(8):461–5.
DOI: 10.1111/j.1600-0714.2006.00433.x.
 36. Rodriguez-Merchan E.C. Intra-articular injections of hyaluronic acid and other drugs in the knee joint. *HSS J* 2013;9(2):180–2.
DOI: 10.1007/s11420-012-9320-x.
 37. Migliore A., Granata M. Intra-articular use of hyaluronic acid in the treatment of osteoarthritis. *Clin Interv Aging* 2008;3(2):365–9.
 38. Ciofalo A., Zambetti G., Altissimi G. et al. Pathological and cytological changes of the nasal mucosa in acute rhinosinusitis: the role of hyaluronic acid as supportive therapy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2017;21(19):4411–8.
 39. Migliore A., Massafra U., Frediani B. et al. HyalOne in the treatment of symptomatic hip OA – data from the ANTIAGE register: seven years of observation. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2017;21(7):1635–44.
 40. Caporossi A., Baiocchi S., Sforzi C., Frezzotti R. Healon GV *versus* Healon in demanding cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 1995;21(6):710–3.
DOI: 10.1016/s0886-3350(13)80572-x.
 41. Cirillo N., Vicidomini A., McCullough M. et al. A hyaluronic acid-based compound inhibits fibroblast senescence induced by oxidative stress *in vitro* and prevents oral mucositis *in vivo*. *J Cell Physiol* 2015;230(7):1421–9.
DOI: 10.1002/jcp.24908.
 42. Di Franco R., Muto M., Ravo V. et al. Oral mucositis related to radiotherapy for head and neck cancer: evaluation of the effectiveness of a new anti-inflammatory product containing verbascoside, polyvinylpyrrolidone, hyaluronic acid (Mucocyte). *Pharm Anal Acta* 2014;5:312.
DOI: 10.4172/2153-2435.1000312.
 43. Colella G., Cannavale R., Vicidomini A. et al. Efficacy of a spray compound containing a pool of collagen precursor synthetic aminoacids (L-proline, L-leucine, L-lysine and glycine) combined with sodium hyaluronate to manage chemo/radiotherapy-induced oral mucositis: preliminary data of an open clinical trial. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2010;23(1):143–51.
DOI: 10.1177/039463201002300113.
 44. Peterman A., Cella D., Glandon G. et al. Mucositis in head and neck cancer: economic and quality-of-life outcomes. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001;(29):45–51.
DOI: 10.1093/oxfordjournals.jncimonographs.a003440.
 45. Lalla R.V., Bowen J., Barasch A. et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer* 2014;120(10):1453–61.
DOI: 10.1002/cncr.28592.
 46. Maria O.M., Eliopoulos N., Muanza T. Radiation-induced oral mucositis. *Front Oncol* 2017;7:89.
DOI: 10.3389/fonc.2017.00089.
 47. Praetorius N.P., Mandal T.K. Alternate delivery route for amifostine as a radio-/chemo-protecting agent. *J Pharm Pharmacol* 2008;60(7):809–15.
DOI: 10.1211/jpp.60.7.0001.
 48. Masucci G., Broman P., Kelly C. et al. Therapeutic efficacy by recombinant human granulocyte/monocyte-colony stimulating factor on mucositis occurring

- in patients with oral and oropharynx tumors treated with curative radiotherapy: a multicenter open randomized phase III study. *Med Oncol* 2005;22(3):247–56. DOI: 10.1385/MO:22:3:247.
49. Henke M., Alfonsi M., Foa P. et al. Palifermin decreases severe oral mucositis of patients undergoing postoperative radiochemotherapy for head and neck cancer: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 2011;29(20):2815–20. DOI: 10.1200/JCO.2010.32.4103.
50. Tsujimoto T., Yamamoto Y., Wasa M. et al. L-glutamine decreases the severity of mucositis induced by chemoradiotherapy in patients with locally advanced head and neck cancer: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Oncol Rep* 2015;33(1):33–9. DOI: 10.3892/or.2014.3564.
51. Chattopadhyay S., Saha A., Azam M. et al. Role of oral glutamine in alleviation and prevention of radiation-induced oral mucositis: a prospective randomized study. *South Asian J Cancer* 2014;3(1):8–12. DOI: 10.4103/2278-330X.126501.
52. Mills E.E. The modifying effect of beta-carotene on radiation and radiotherapy and chemotherapy induced oral mucositis. *Br J Cancer* 1988;57(4):416–7. DOI: 10.1038/bjc.1988.94.
53. Mose S., Adamietz I.A., Saran F. et al. Can prophylactic application of immunoglobulin decrease radiotherapy-induced oral mucositis? *Am J Clin Oncol* 1997;20(4):407–11. DOI: 10.1097/0000421-199708000-00018.
54. Labar B., Mrsić M., Pavletić Z. et al. Prostaglandin E2 for prophylaxis of oral mucositis following BMT. *Bone Marrow Transplant* 1993;11(5):379–82.
55. Kühner I., Kuzmits R., Linkesch W., Ludwig H. Topical PGE2 enhances healing of chemotherapy-associated mucosal lesions. *Lancet* 1986;1(8481):623.
56. LeVêque F.G., Parzuchowski J.B., Farinacci G.C. et al. Clinical evaluation of MGI 209, an anesthetic, film-forming agent for relief from painful oral ulcers associated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 1992;10(12):1963–8. DOI: 10.1200/JCO.1992.10.12.1963.
57. Sarvzadeh M., Hemati S., Meidani M. et al. Morphine mouthwash for the management of oral mucositis in patients with head and neck cancer. *Adv Biomed Res* 2015;4:44. DOI: 10.4103/2277-9175.151254.
58. Dos Reis P.E., Ciol M.A., de Melo N.S. et al. Chamomile infusion cryotherapy to prevent oral mucositis induced by chemotherapy: a pilot study. *Support Care Cancer* 2016;24:4393–8.
59. Cohen G., Elad S., Or R. et al. The use of tretinoin as oral mucositis prophylaxis in bone marrow transplantation patients: a preliminary study. *Oral Dis* 1997;3(4):243–6.
60. Ferreira P.R., Fleck J.F., Diehl A. et al. Protective effect of alpha-tocopherol in head and neck cancer radiation-induced mucositis: a double-blind randomized trial. *Head Neck* 2004;26(4):313–21. DOI: 10.1002/hed.10382.
61. Nicolatou-Galitis O., Velegraki A., Sotiropoulou-Lontou A. et al. Effect of fluconazole antifungal prophylaxis on oral mucositis in head and neck cancer patients receiving radiotherapy. *Support Care Cancer* 2006;14(1):44–51. DOI: 10.1007/s00520-005-0835-2.
62. Prelack M.S., Patterson K.R., Berger J.R. Varicella zoster virus rhombencephalomyelitis following radiation therapy for oropharyngeal carcinoma. *J Clin Neurosci* 2016;25:164–6. DOI: 10.1016/j.jocn.2015.09.009.
63. Kielty C.M., Whittaker S.P., Grant M.E., Shuttleworth C.A. Type VI collagen microfibrils: evidence for a structural association with hyaluronan. *J Cell Biol* 1992;118(4):979–90. DOI: 10.1083/jcb.118.4.979.
64. Rooney P., Kumar S. Inverse relationship between hyaluronan and collagens in development and angiogenesis. *Differentiation* 1993;54(1):1–9.
65. Buchsel P.C. Polyvinylpyrrolidone-sodium hyaluronate gel (Gelclair): a bioadherent oral gel for the treatment of oral mucositis and other painful oral lesions. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2008;4(11):1449–54. DOI: 10.1517/17425255.4.11.1449.
66. Soldati D., Rahm F., Pasche P. Mucosal wound healing after nasal surgery. A controlled clinical trial on the efficacy of hyaluronic acid containing cream. *Drugs Exp Clin Res* 1999;25(6):253–61.
67. Cantor J.O., Nadkarni P.P. Hyaluronan: the Jekyll and Hyde molecule. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2006;5(4):257–60.

Вклад авторов

Ю.В. Алымов, А.В. Игнатова: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи; А.М. Мудунов, С.Б. Алиева, А.М. Аванесов: научное редактирование статьи; Р.Р. Каледин: обзор публикаций по теме статьи, предоставление графического материала.

Authors' contributions

Yu.V. Alymov, A.V. Ignatova: reviewing of publications of the article's theme, article writing; A.M. Mudunov, S.B. Alieva, A.M. Avanesov: scientific editing of the article; R.R. Kaledin: reviewing of publications of the article's theme, providing graphic material.

ORCID авторов/ORCID of authors

Ю.В. Алымов/Yu.V. Alymov: <https://orcid.org/0000-0002-6851-9867>
А.М. Мудунов/A.M. Mudunov: <https://orcid.org/0000-0003-1255-5700>
С.Б. Алиева/S.B. Alieva: <https://orcid.org/0000-0002-6835-5567>
А.В. Игнатова/A.V. Ignatova: <https://orcid.org/0000-0002-6796-0968>
А.М. Аванесов/A.M. Avanesov: <https://orcid.org/0000-0003-4068-7698>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Статья опубликована при поддержке компании «РИВЬЕРА БИОТЕК».

Financing. The article was published with the support of RIVIERA BIOTECH.

Статья поступила: 14.06.2019. Принята к публикации: 03.09.2019.

Article submitted: 14.06.2019. Accepted for publication: 03.09.2019.

Эффективность вандетаниба в лечении медуллярного рака щитовидной железы: обзор литературы и клинический случай

А.М. Мудунов¹, Ю.В. Алымов¹, И.С. Романов¹, С.О. Подвязников², А.В. Игнатова^{2,3}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

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

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

Контакты: Али Мурадович Мудунов ali.mudunov@inbox.ru

Медуллярный рак щитовидной железы (МРЩЖ) – редкое заболевание, на долю которого приходится 1,7 % всех случаев злокачественных опухолей щитовидной железы. Как правило, МРЩЖ выявляют на ранних стадиях, однако у 10–15 % пациентов опухоль впервые обнаруживают на стадии местно-распространенных форм и отдаленных метастазов. Лечение данной категории пациентов представляет собой сложную задачу из-за биологических особенностей заболевания и небольшого количества эффективных методов. Однако изучение механизмов развития опухоли и развитие современной фармакологии привели к разработке новой группы таргетных препаратов – ингибиторов тирозинкиназ, эффективность которых в лечении нерезектабельного прогрессирующего местно-распространенного или метастатического МРЩЖ продемонстрирована в различных клинических исследованиях. В Российской Федерации для лечения МРЩЖ зарегистрирован и доступен вандетаниб. Ввиду редкости МРЩЖ каждый новый клинический случай применения вандетаниба для его лечения крайне интересен. Более того, с момента одобрения препарата в 2011 г. в США Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) накопило новые данные о клиническом использовании вандетаниба. Важно, что клинические исследования, как правило, характеризуются хорошо продуманным дизайном и практически идеальными условиями, в то время как в реальной клинической практике условия могут различаться, а пациенты могут обладать индивидуальными особенностями. В связи с этим целью публикации стало обновление информации об эффективности и безопасности вандетаниба, в том числе с учетом ретроспективного анализа научной литературы, имеющейся в медицинских базах, а также описание случая применения вандетаниба в клинической практике.

Ключевые слова: медуллярный рак щитовидной железы, таргетная терапия, метастазы, ингибиторы тирозинкиназ, вандетаниб

Для цитирования: Мудунов А.М., Алымов Ю.В., Романов И.С. и др. Эффективность вандетаниба в лечении медуллярного рака щитовидной железы: обзор литературы и клинический случай. Опухоли головы и шеи 2019;9(3):38–48.

DOI: 10.17650/2222-1468-2019-9-3-38-48

Efficacy of vandetanib in the treatment of medullary thyroid cancer: literature review and case report

A.M. Mudunov¹, Yu. V. Alymov¹, I.S. Romanov¹, S.O. Podvaznikov², A.V. Ignatova^{2,3}

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

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

³RUDN University; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia

Medullary thyroid cancer (MTC) is a rare disorder that accounts for approximately 1.7 % of all thyroid malignancies. MTC is usually detected at early stages; however, approximately 10–15 % of patients are diagnosed with locally advanced MTC and distant metastases. Treatment of such patients is challenging due to biological characteristics of the disease and very few effective treatment approaches available. The investigation of mechanisms of carcinogenesis, as well as advances in pharmacology, allowed the development of a new group of targeted drugs, namely tyrosine kinases, which efficacy against progressive unresectable locally advanced or metastatic MTC has been demonstrated in multiple clinical trials. Vandetanib has been registered for MTC treatment in the Russian Federation. MTC is very rare, thus, each case of vandetanib use for its treatment is particularly interesting. Moreover, since the approval of this drug in 2011 by the U.S. Food and Drug Administration (FDA), new data on the clinical use of vandetanib have been accumulated. Importantly, clinical trials are usually well designed and conducted in near-ideal conditions, whereas the real conditions can be different and patients may have individual characteristics. Therefore, the aim of this study was to update the information on the efficacy and safety of vandetanib by retrospective analysis of available publications and to report a case of MTC treated with vandetanib.

Key words: medullary thyroid cancer, targeted therapy, metastases, tyrosine kinase inhibitors, vandetanib

For citation: Mudunov A. M., Alymov Yu. V., Romanov I. S. et al. Efficacy of vandetanib in the treatment of medullary thyroid cancer: literature review and case report. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2019;9(3):38–48. (In Russ.).

Введение

Рак щитовидной железы — злокачественная опухоль, которая развивается из железистого эпителия щитовидной железы. Согласно статистическим данным, в 2017 г. в Российской Федерации стандартизованный показатель заболеваемости данной патологией составил 6,0 случая на 100 тыс. человек. При этом отмечается неуклонный рост заболеваемости в среднем на 2,71 % в год, преимущественно за счет лиц молодого и среднего возраста [1].

На долю медуллярного рака приходится 1,7 % всех случаев злокачественных опухолей щитовидной железы [2, 3]. На сегодняшний день выделяют спорадический медуллярный рак щитовидной железы (МРЩЖ) (около 80 % случаев) и наследственные формы заболевания, в том числе синдром множественной эндокринной неоплазии (МЭН) типов 2А и 2В [4, 5]. Прогноз при МРЩЖ в целом хуже, чем при дифференцированных формах рака щитовидной железы, и зависит от многих параметров, включая вариант МРЩЖ. В частности, спорадический вариант обычно характеризуется наличием солитарного узла в ткани щитовидной железы, чаще развивается в возрасте 50–60 лет и ассоциирован с более благоприятным прогнозом, чем наследственный вариант, пик заболеваемости которого приходится на возраст 40 лет [2, 6, 7]. При I–III стадиях 5-летняя выживаемость достигает 93 % [8], что объясняется возможностью радикального хирургического лечения. Однако в 15 % случаев МРЩЖ характеризуется инвазивным ростом, вовлечением в процесс верхних дыхательных и пищеварительных путей, а частота отдаленного метастазирования достигает 10 %. В таких случаях радикальное хирургическое лечение зачастую оказывается невозможным из-за распространенности процесса и большого объема операции. Супрессивная гормонотерапия и радиоiodтерапия неприменимы из-за биологических особенностей опухоли [7, 9], 5-летняя выживаемость в этой группе пациентов снижается до 28 % [8]. Очевидно, лечение этих пациентов представляет собой достаточно сложную задачу.

Тактика лечения распространенного медуллярного рака щитовидной железы

Основной метод радикального лечения МРЩЖ — хирургический [2]; при этом в случае обширного местно-распространенного или метастатического процесса операция носит паллиативный характер и направлена на сохранение речи, глотания и иных жизненно важных функций. Обширные травматичные операции

не улучшают прогноз заболевания и не рекомендуются [10]. Дальнейшая тактика лечения зависит от различных факторов: распространенности опухолевого процесса, возможности контролировать заболевание, локализации метастазов, наличия симптомов болезни и степени вовлечения в процесс значимых органных структур. При повышенном уровне кальцитонина и/или ракового эмбрионального антигена без макроскопически определяемых опухолевых очагов оптимальным считается наблюдение [2, 6, 10, 11]. В клинических исследованиях не установлена значимая эффективность лучевой терапии и химиотерапии при распространенном МРЩЖ [6, 12]. Тем не менее адьювантная дистанционная лучевая терапия может быть рекомендована при подозрении на микроскопические остаточные опухолевые очаги в ложе удаленной опухоли после хирургического лечения местно-распространенного процесса. Данная рекомендация основана на результатах исследований, согласно которым, несмотря на отсутствие статистически значимых различий общей выживаемости, адьювантная лучевая терапия позволяет достоверно улучшить локорегионарный контроль [2, 10, 13, 14].

Оптимальной тактикой при небольших бессимптомных локорегионарных рецидивах или стабилизации заболевания без прогрессирования считается наблюдение, так как повторное хирургическое вмешательство не будет радикальным и не позволит добиться излечения больного [10].

До недавнего времени камнем преткновения был вопрос лечения пациентов с симптомным нерезектабельным местно-распространенным опухолевым процессом, а также прогрессирующим МРЩЖ. Появление ингибиторов тирозинкиназ открыло новые горизонты в лечении этой сложной группы пациентов. Сегодня в Российской Федерации единственным зарегистрированным препаратом данной группы, применяемым для лечения МРЩЖ, является вандетаниб [15].

Механизм действия вандетаниба

Чтобы понимать механизм действия вандетаниба, необходимо знать патогенез МРЩЖ.

В начале 1990-х годов было установлено, что в основе синдрома МЭН типов 2А и 2В и семейного МРЩЖ лежит активирующая мутация в протоонкогене *RET* [16–19], который кодирует тирозинкиназный трансмембранный рецептор и экспрессируется в тканях, развившихся из нервного гребня, включая С-клетки щитовидной железы [20, 21]. Активация протоонкогена *RET* при опухолях щитовидной железы может происходить

из-за точечных мутаций или слияний с другими генами [22]. Активирующая мутация *RET* при наследственных формах МРЩЖ наблюдается в 98 % случаев, а при спорадическом МРЩЖ – в 50 % [23]. Протеин *RET* состоит из внеклеточного домена, ответственного за связывание с лигандом, и внутриклеточного домена. При этом внутриклеточная часть содержит 2 тирозинкиназные домена (ТК1 и ТК2). При взаимодействии с лигандом происходит димеризация рецептора, сопровождающаяся аутофосфорилированием и активацией доменов ТК1 и ТК2. Они, в свою очередь, активируют различные сигнальные пути, включая *RAS/RAF/MAP*-киназы, *PI3K/AKT* и *STAT3*. Указанные сигнальные пути обеспечивают иммортализацию – развитие способности к неограниченному делению, пролиферацию, миграцию и дифференцировку клеток, запуская канцерогенез.

При наследственных формах МРЩЖ мутации чаще всего затрагивают кодоны 634, M918T и A883F, в то время как при спорадическом раке – кодон M918T [24–27]. Внешние проявления болезни различаются в зависимости от локализации мутации в гене *RET* [28] (рис. 1).

Следует отметить, что помимо мутаций *RET* существуют и другие важные механизмы развития и прогрессирования МРЩЖ, в которых задействованы тирозинкиназы. Известно, что ангиогенез играет важную

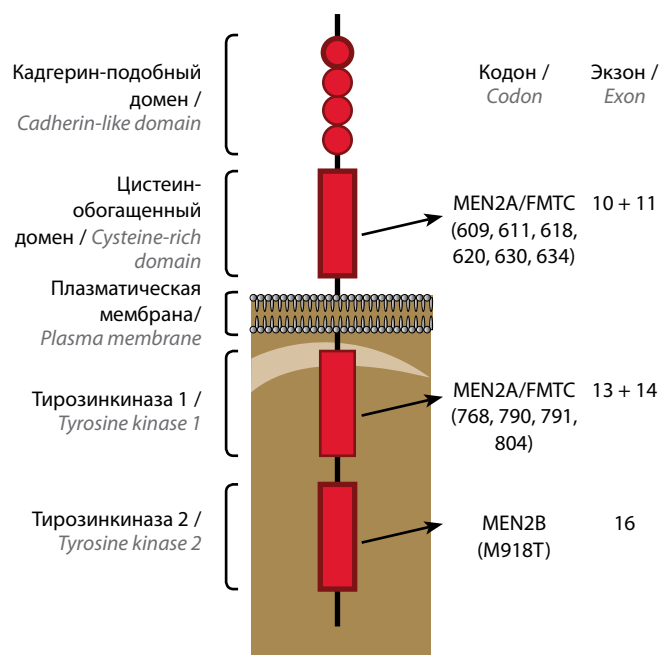


Рис. 1. Наиболее частые мутации в экзонах гена *RET*, кодирующего тирозинкиназный рецептор. *FMTC* – семейный медулярный рак щитовидной железы, *MEN2A* – множественная эндокринная неоплазия типа 2A, *MEN2B* – множественная эндокринная неоплазия типа 2B (адаптировано из [29])

Fig. 1. Most common mutations in the exons of the *RET* gene encoding a tyrosine kinase receptor. *FMTC* – familial medullary thyroid cancer, *MEN2A* – multiple endocrine neoplasia, type 2A, *MEN2B* – multiple endocrine neoplasia, type 2B (adapted from [29])

роль в росте и метастазировании опухолей [30]. Стимуляторами ангиогенеза, пролиферации и миграции эндотелиоцитов являются, в частности, факторы роста эндотелия сосудов (*VEGF-A*, *-B*, *-C*), которые проявляют свои свойства, взаимодействуя со специфическими рецепторами (*VEGFR-1*, *VEGFR-2* и *VEGFR-3*) [31, 32]. Стимуляция рецептора *VEGFR-2* сопровождается активацией различных путей, включая *MAPK* и *PI3K-Akt* [33]. При этом доказано, что для МРЩЖ в целом характерна гиперпродукция *VEGF-A*, *VEGFR-1* и *VEGFR-2*, а для метастатического МРЩЖ – *VEGF-C* и *VEGFR-3* [34, 35]. Отмечена корреляция между уровнем продукции и активностью *VEGFR-2* с одной стороны и частотой метастазирования МРЩЖ с другой [36].

Эпидермальный фактор роста также влияет на рост и метастазирование опухоли через рецептор *EGFR*. Мутации *EGFR* (*ErbB-1*, *HER1*), вероятно, также стимулируют активацию *RET* [37]. Тем не менее умеренная и выраженная активация *EGFR* наблюдается лишь в 20 % случаев МРЩЖ [38].

Вандетаниб представляет собой мультикиназный ингибитор, который предназначен для перорального приема и оказывает эффект за счет блокирования протоонкогена *RET*, рецепторов факторов роста эндотелия сосудов *VEGFR-2* и *VEGFR-3*, а также эпидермального фактора роста и, в меньшей степени, *VEGFR-1* путем подавления фосфорилирования внутриклеточных доменов рецепторов (рис. 2).

Вначале было доказано, что вандетаниб оказывает прямое противоопухолевое действие, подавляя ферментативную активность онкопротеинов, кодируемых *RET*, фосфорилирование и сигнальные пути онкопротеинов *RET/PTC3* и *RET/MEN2B*, а также химерный рецептор *EGFR/RET* [40]. Важно, что большинство мутантных онкопротеинов (*RET/E768D*, *RET/L790F*, *RET/Y791F*, *RET/S891A* и *RET/A883F*) также чувствительны к вандетанибу. Однако МРЩЖ, ассоциированный с мутацией в кодоне 804 (заменой валина на лейцин или метионин), которая наблюдается в определенном проценте случаев при синдроме МЭН типа 2A, оказался достаточно резистентным к препарату [41].

В исследованиях *in vivo* было продемонстрировано, что значимый противоопухолевый эффект вандетаниба во многом также объясняется непрямым действием, реализуемым за счет подавления *EGFR*-индуцированного синтеза факторов роста сосудов и, как следствие, ангиогенеза [42, 43].

Эффективность вандетаниба в клинических исследованиях

Эффективность и безопасность препарата в лечении МРЩЖ была оценена в нескольких исследованиях (см. таблицу).

В исследовании I фазы с участием 77 пациентов была установлена максимальная допустимая доза,

Сопоставление результатов различных клинических исследований, в которых оценивалась эффективность вандетаниба при медуллярном раке щитовидной железы

Comparison of the results of different clinical trials evaluating the efficacy of vandetanib in patients with medullary thyroid cancer

| Публикация Source | Число пациентов, абс. Number of patients, abs. | Частота ответа на лечение, % Response rate, % | | | Медиана выживаемости без прогрессирования, мес Median progression-free survival, months |
|--|---|--|--------------------------------|---|--|
| | | Частичный ответ Partial response | Стабилизация Stable disease | Прогрессирование Progressive disease | |
| S.A. Wells и соавт., 2010 [44] S.A. Wells et al., 2010 [44] | 30 | 20 | 53 | 3 | 27,9 |
| B.G. Robinson и соавт., 2010 [45] B.G. Robinson et al., 2010 [45] | 19 | 16 | 53 | 16 | 5,6 |
| S.A. Wells и соавт., 2012 [46] S.A. Wells et al., 2012 [46] | 331 | 45 | 42 | 13 | 30,5 |
| M.H. Massicotte и соавт., 2014 [47] M.H. Massicotte et al., 2014 [47] | 11 | 36 | 27 | 37 | Не достигнута Not reached |
| C.N. Chougnet и соавт., 2015 [48] C.N. Chougnet et al., 2015 [48] | 60 | 20 | 55 | 24 | 16,1 |
| NCT01496313, 2016 [49] | 81 | 23,5 | 54,3 | 13,5 | Нет данных No data |
| K. Uchino и соавт., 2017 [50] K. Uchino et al., 2017 [50] | 14 | 38 | 31 | 31 | Нет данных No data |
| R.A. Werner и соавт., 2018 [51] R.A. Werner et al., 2018 [51] | 18 | 44,4 | 44,4 | 50 | 25,2 |

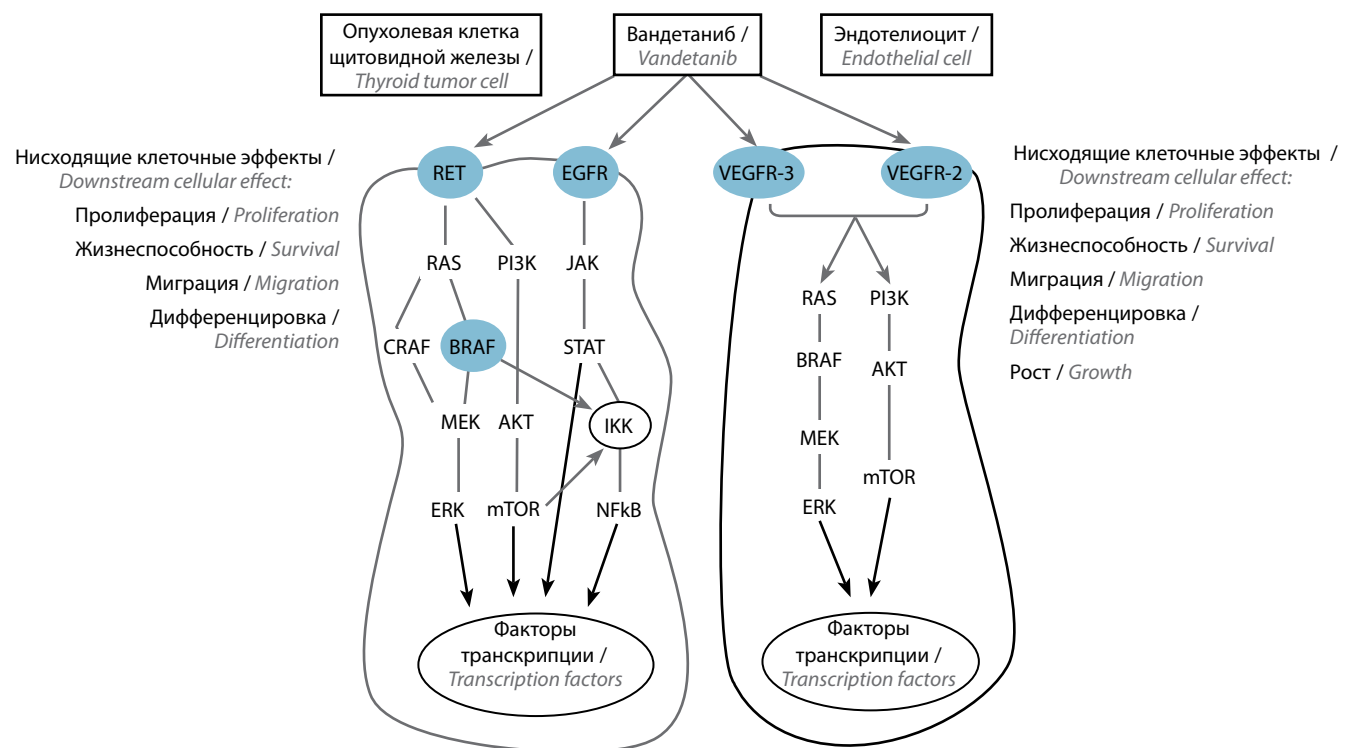


Рис. 2. Молекулярные пути, задействованные в развитии рака щитовидной железы, и влияние на них вандетаниба. Воздействуя на рецепторы RET, EGFR, VEGFR-3 и VEGFR-2, вандетаниб блокирует сигнальные пути внутри опухолевых клеток и эндотелиоцитов, препятствуя росту, дифференцировке, миграции, пролиферации опухолевых клеток, секреции проангиогенных факторов и ангиогенезу (адаптировано из [39])

Fig. 2. Molecular pathways involved in the development of thyroid cancer and effects of vandetanib. By affecting the receptors of RET, EGFR, VEGFR-3, and VEGFR-2, vandetanib blocks signaling pathways in tumor cells and endotheliocytes, preventing growth, differentiation, migration, and proliferation of tumor cells, as well as secretion of proangiogenic factors and angiogenesis (adapted from [39])

которая составила 500 мг, при этом рекомендованная стандартная доза была определена как 300 мг/сут [52]. В другом исследовании I фазы, в которое было включено 18 пациентов, максимальная переносимая доза составила 400 мг/сут, а рекомендуемая доза – 300 мг/сут [53].

В нерандомизированном исследовании II фазы эффективность вандетаниба в дозе 300 мг/сут была изучена на 30 больных с нерезектабельным местно-распространенным/метастатическим наследственным МРЩЖ (преимущественно в составе синдрома МЭН типа 2А). Объективный частичный ответ был зафиксирован в 20 % случаев, стабилизация болезни – в 53 %. Ученые не обнаружили убедительной взаимосвязи между герминальной мутацией *RET* и ответом на терапию [44].

В исследовании с участием 19 больных с распространенным наследственным МРЩЖ анализировалась эффективность вандетаниба в дозе 100 мг/сут. В случае прогрессирования заболевания допускалось повышение дозы до 300 мг/сут. Частичный ответ был получен у 16 % пациентов, стабилизация болезни наблюдалась у 53 % [45].

В 2012 г. представлены результаты большого рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого многоцентрового исследования III фазы (ZETA), в которое был включен 331 пациент с распространенным (5 %) или метастатическим (95 %) МРЩЖ. У 10 % больных заболевание было наследственным, а у 90 % – спорадическим или неизвестной этиологии. Мутация *RET* была обнаружена у 56 % пациентов, отсутствовала у 2 %, а в 41 % случаев статус мутации *RET* был неизвестен. Выживаемость без прогрессирования в группе вандетаниба была выше, чем в группе плацебо (30,5 мес против 19,3 мес; $p = 0,001$). Эффективность препарата также подтверждалась снижением уровня биохимических маркеров. В группе вандетаниба наблюдалось снижение уровня кальцитонина на 69 % (в группе плацебо – на 3 %), ракового эмбрионального антигена – на 52 % (в группе плацебо – на 2 %) ($p = 0,001$). Следует отметить, что положительный эффект не зависел от статуса мутации *RET* [46].

В 2013 г. были опубликованы результаты исследования I–II фазы с участием детей с метастатическим/местно-распространенным МРЩЖ (в том числе при синдроме МЭН типа 2В). Установлено, что препарат в дозе 100 мг/м²/сут также обладает высокой эффективностью и удовлетворительным профилем безопасности [54].

Ретроспективное исследование 2014 г. также продемонстрировало эффективность вандетаниба в лечении 11 больных МРЩЖ: частичный ответ зафиксирован в 36 % случаев [47]. Ретроспективный анализ данных, проведенный в 2015 г. во Франции вне рамок клинических протоколов, также подтвердил эффективность препарата в виде получения частичного ответа в 20 % случаев, достижения стабилизации – в 55 %, в 1 случае был полный ответ [48].

В ноябре 2016 г. были опубликованы результаты рандомизированного контролируемого многоцентрового исследования NCT01496313, в котором анализировалась эффективность вандетаниба в дозе 150 и 300 мг/сут в лечении 81 больного прогрессирующим нерезектабельным местно-распространенным/метастатическим МРЩЖ [49]. Частота получения частичного ответа составила в среднем 23,5 % (20 % при дозе 150 мг и 26,8 % при дозе 300 мг), полного ответа – 1,2 % (1 случай при дозе 300 мг), стабилизации – 54,3 % (52,5 % при дозе 150 мг и 56,1 % при дозе 300 мг). Прогрессирование зарегистрировано у 13,5 % больных (у 22,5 % при дозе 150 мг и у 4,8 % при дозе 300 мг). В 9,9 % случаев ответ не удалось оценить.

В других исследованиях с небольшой выборкой также были получены данные, свидетельствующие об эффективности препарата [50, 51].

Безопасность и переносимость лечения вандетанибом

Результаты клинических исследований свидетельствуют о том, что при приеме вандетаниба могут возникнуть побочные эффекты. Тем не менее пациенты достаточно хорошо переносят терапию, так как степень выраженности побочных эффектов обычно бывает легкой и они поддаются коррекции. Наиболее частые из них – диарея, сыпь, фолликулит, тошнота, удлинение интервала QT на электрокардиограмме, артериальная гипертензия, слабость, головная боль, снижение аппетита, акне. Возможна гипокальциемия, гипогликемия и повышение уровня трансаминаз. При возникновении побочных эффектов важно помнить, что период полувыведения препарата составляет 19 дней [15, 55, 56]. Более того, во время лечения необходимо увеличивать дозу тироксина, кальция и аналогов витамина D [57].

Дерматологические побочные эффекты. В исследовании ZETA частота дерматологических побочных эффектов составила 45 % [58]. Обычно это появление папулезно-пустулезной сыпи, ассоциированное с подавлением действия рецепторов эпидермального фактора роста, вследствие чего развивается гиперкератоз, обструкция и воспаление волосяных фолликулов [58]. При анализе данных о 2961 больном МРЩЖ, получавшем вандетаниб, было установлено, что частота сыпи любой степени тяжести составила 46,1 %, а тяжелый побочный эффект наблюдался лишь в 3,5 % случаев [59]. К другим дерматологическим побочным эффектам относят фотосенсибилизацию, сухость кожи, изменения структуры волос, паронихию, кровоизлияния у основания ногтевых пластин [60, 61]. Гораздо реже возможно развитие мукозита, ладонно-подошвенного синдрома, пруриго [62]. Также описан случай синдрома Стивенса–Джонсона [63].

Гастроинтестинальные нежелательные явления. Наиболее частым побочным эффектом терапии вандетанибом со стороны желудочно-кишечного тракта

является диарея (56 % случаев), реже наблюдается тошнота (33 %), снижение аппетита (21 %), рвота (14 %) и абдоминальные боли (14 %) [49]. Отметим, что диарея может быть следствием избыточного синтеза гормонов опухоли, однако в этом случае ее выраженность уменьшается на фоне терапии препаратом. В случае возникновения диареи необходима адекватная гидратация и назначение лоперамида. При тошноте следует избегать назначения ондансетрона и других антагонистов 5HT₃-рецепторов, а также метоклопрамида, так как они повышают риск удлинения интервала QT [64].

Нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы. К ним относятся артериальная гипертензия, кровотечения, артериальные тромбозы, снижение фракции выброса, фатальная сердечная недостаточность и удлинение интервала QT [65, 66]. В ходе системного обзора и метаанализа данных о 3154 больных, получавших вандетаниб, было установлено, что частота артериальной гипертензии в целом составила 24,2 %, а тяжелой артериальной гипертензии — 6,4 % [67]. Больным, получающим вандетаниб, необходимо следить за показателями артериального давления. При необходимости рекомендуется терапия ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, а при их неэффективности возможно дополнительное назначение ингибиторов кальциевых каналов и бета-блокаторов [68].

Важный кардиологический побочный эффект — удлинение интервала QT, так как оно ассоциировано с риском внезапной сердечной смерти. В исследовании ZETA интервал >500 мс был зарегистрирован в 14 % случаев. Перед началом лечения вандетанибом необходимы электрокардиография и эхокардиография, при этом противопоказанием к использованию препарата является величина интервала QT >480 мс [2]. Следует избегать назначения препаратов, удлиняющих интервал QT, совместно с вандетанибом; необходимо поддерживать уровень электролитов в крови и тиреотропного гормона в пределах нормальных значений. Обычно удлинение интервала QT не сопровождается клиническими симптомами [65], однако в связи с риском внезапной сердечной смерти на фоне данного осложнения вандетаниб относится к группе препаратов, назначение которых регламентируется стратегией оценки и снижения рисков [69].

Тактика ведения пациентов при длительной терапии мультикиназными ингибиторами

Длительная терапия мультикиназными ингибиторами сопровождается развитием явлений непереносимости (III–IV степени тяжести) или утратой эффективности препарата вследствие развития резистентности опухоли к нему.

С целью профилактики тяжелых побочных эффектов при начальных симптомах рекомендуется назначить

лечение, также допустимы короткие перерывы в приеме или незначительное снижение дозы ингибитора тирозинкиназ. Эти меры позволят поддержать высокий комплаенс и повысить переносимость лечения [70].

В случае развития явлений непереносимости следует проводить симптоматическое лечение и прервать таргетную терапию до полного исчезновения нежелательного явления или снижения его выраженности до I степени тяжести. После этого возможно возобновление терапии в редуцированных дозах. При повторении нежелательного явления после возобновления терапии препаратом в минимальной дозе следует отказаться от его дальнейшего использования [15, 47, 71].

Аналогичные выводы были сделаны в крупном рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании III фазы SELECT, в котором средняя суммарная продолжительность перерывов в терапии ленватинибом составила около 9 % от общей длительности лечения (медиана общей длительности лечения составила 13,8 мес). Следует отметить, что суммарная продолжительность перерывов в лечении влияет на его эффективность. Так, при длительности перерывов в лечении <10 мес частота получения объективного ответа на терапию составила 76,1 %, а при длительной отмене препарата (>10 мес) — 52,8 %. Важно, что в обеих группах эффективность лечения была выше, чем при использовании плацебо [72]. Таким образом, при лечении больных раком щитовидной железы мультикиназными ингибиторами для достижения максимального ответа следует минимизировать количество и длительность перерывов в приеме препаратов. Этого можно добиться благодаря мерам, направленным на предотвращение и своевременное купирование токсических эффектов лечения. Однако даже в случае длительной отмены мультикиназных ингибиторов не следует отказываться от возобновления их приема.

В случае прогрессирования заболевания на фоне терапии вандетанибом возможна его замена на другие препараты из группы мультикиназных ингибиторов, однако их применение ограничено из-за того, что МРЩЖ отсутствует в перечне зарегистрированных показаний в Российской Федерации. В ряде клинических наблюдений у больных с МРЩЖ, прогрессирующим на фоне терапии мультикиназными ингибиторами с зарегистрированными показаниями, отмечена положительная динамика при приеме сунитиниба, сорафениба, пазопаниба, довитиниба, ленватиниба, кабозантиниба [73–78]. Более того, объективного ответа можно достичь путем возврата к препарату, который использовался до смены на другой ингибитор тирозинкиназ в связи с прогрессированием [79]. В случае развития резистентности к вандетанибу следует рассмотреть возможность включения пациента в клинические исследования. При невозможности участия больного

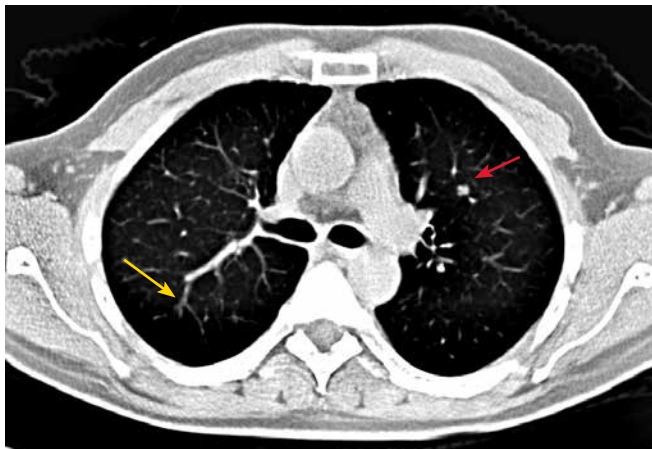


Рис. 3. Компьютерная томография органов грудной клетки пациента Р. при поступлении (2011 г.), аксиальная проекция. Множественные метастазы в легких (отмечены стрелками). Красная стрелка указывает на «целевой» очаг, который в дальнейшем использовался для оценки ответа на терапию

Fig. 3. Patient P. Axial computed tomography image of the chest made upon admission (2011). Multiple metastases in the lungs (arrows). The white arrow indicates the target focus, which was later used to assess the response to therapy

в клиническом исследовании эффективным может оказаться назначение тирозинкиназных ингибиторов без зарегистрированных показаний. В ряде случаев при вялотекущем процессе прогрессирование болезни можно замедлить путем назначения октреотида или ланреотида [80].

Представляем случай длительного применения вандетаниба у пациента с метастатическим МРЩЖ.

Клиническое наблюдение

Пациент Р., 44 лет, поступил в отделение опухолей головы и шеи Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина с диагнозом: МРЩЖ с метастазами в лимфатических узлах шеи с 2 сторон, в легких, Т3N1bM1.

При ультразвуковом исследовании установлено, что опухоль занимала всю левую долю щитовидной железы и распространялась за пределы органа, наблюдалось увеличение лимфатических узлов II–IV уровня с утратой архитектоники (размером слева до 2,8 см и справа до 1,3 см). Визуализированы увеличенные паратрахеальные лимфатические узлы слева.

Метастатические очаги в легких с 2 сторон подтверждены данными компьютерной томографии (КТ) (рис. 3). Уровень кальцитонина в крови до начала лечения составлял 149,5 пг/мл.

С учетом современных алгоритмов лечения больных с данным диагнозом и распространенностью заболевания, 16 мая 2011 г. в качестве 1-го этапа лечения выполнена операция в объеме тиреоидэктомии, центральной лимфодиссекции, фасциально-фулярного иссечения клетчатки шеи с 2 сторон.

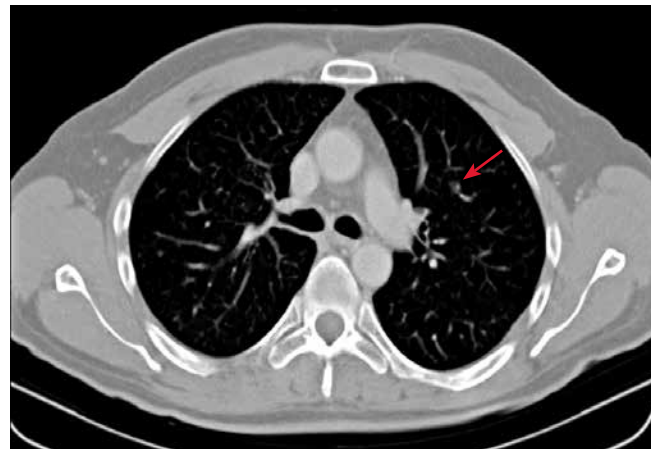


Рис. 4. Компьютерная томография органов грудной клетки пациента Р. (2013 г.), аксиальная проекция. Стабилизация заболевания со снижением плотности очагов в легких на фоне терапии вандетанибом. Красная стрелка указывает на «целевой» очаг, который используется для оценки ответа на терапию

Fig. 4. Patient P. Axial computed tomography image of the chest (2013). Stable disease with a decreased density of foci in the lungs in response to vandetanib therapy. The white arrow indicates the target focus used to assess the response to therapy

По данным планового гистологического исследования в левой доле щитовидной железы обнаружен опухолевый узел диаметром 4 см, имеющий строение медулярного рака, прорастающий в капсулу органа, с начальными признаками инфильтрации прилежащей клетчатки. В 10 исследованных лимфатических узлах пре- и паратрахеальной клетчатки, 27 узлах клетчатки шеи слева и 13 узлах клетчатки шеи справа найдены метастазы медулярного рака.

В связи с бессимптомным характером метастатических очагов в легких терапия мультикиназными ингибиторами не была показана больному. Однако через 1 мес после хирургического лечения было зафиксировано биохимическое прогрессирование рака: уровень кальцитонина в крови увеличился более чем в 2 раза и составил 315 пг/мл, в связи с чем начата терапия вандетанибом в дозе 300 мг/сут.

В сентябре 2011 г. уровень кальцитонина снизился до 156 пг/мл, а затем на протяжении 2 лет терапии не превышал 150 пг/мл. По данным КТ также подтверждалась стабилизация болезни с незначительным уменьшением выраженности инфильтрации и размеров отдельных очагов в паренхиме легких.

Однако 20 января 2013 г. больной перенес инфаркт миокарда, в связи с чем дальнейшая терапия вандетанибом была прекращена. Отметим, что у пациента не наблюдалось удлинения интервала QT на фоне приема вандетаниба.

В марте 2013 г. зарегистрировано биохимическое прогрессирование заболевания — увеличение уровня кальцитонина до 731 пг/мл с дальнейшим ростом в апреле до 18700 пг/мл. По данным КТ органов грудной клетки наблюдалась стабилизация процесса в паренхиме легких (рис. 4).

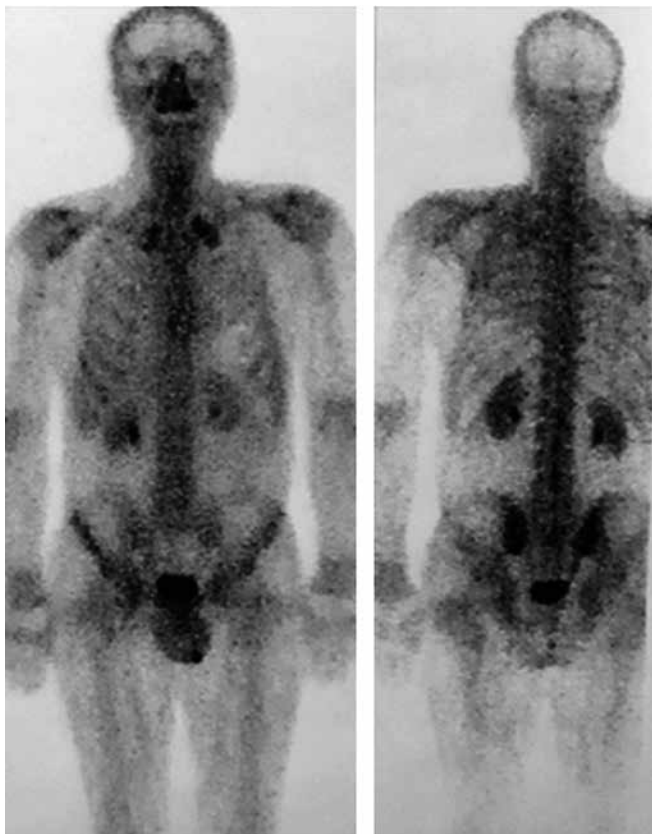


Рис. 5. Пациент Р. Радиоизотопная диагностика. Неравномерное распределение радиофармпрепарата без очагов патологического накопления в позвоночнике и суставах вследствие дистрофических изменений

Fig. 5. Patient P. Radioisotope diagnostics. Non-homogenous distribution of radiotracer agent without foci of pathological accumulation in the spine and joints due to dystrophic changes

Отсутствие новых очаговых поражений также подтверждалось результатами ультразвукового исследования мягких тканей и лимфатических узлов шеи, брюшной полости, радиоизотопного исследования костей скелета (рис. 5).

В связи с биохимическим прогрессированием начата терапия интерфероном 2а и октреотидом с положительным эффектом в виде постепенного снижения уровня кальцитонина до 1222,2 пг/мл. В 2017 г. по данным контрольной КТ грудной клетки подтверждалась стабилизация ранее визуализированных очагов в паренхиме легких (рис. 6).

Пациент находился под динамическим наблюдением. В октябре 2018 г. он начал предъявлять жалобы на боли в области левого бедра. Уровень кальцитонина повысился до 5000 пг/мл, при этом по данным КТ было диагностировано поражение левой подвздошной кости (рис. 7).

Проведена симптоматическая терапия золедроновой кислотой, паллиативная лучевая терапия (облучение опухолевого очага в подвздошной кости; суммарная очаговая доза 32 Гр; укрупненные фракции — разовая очаговая доза 4 Гр) с дальнейшей чрескожной остеопластикой левой

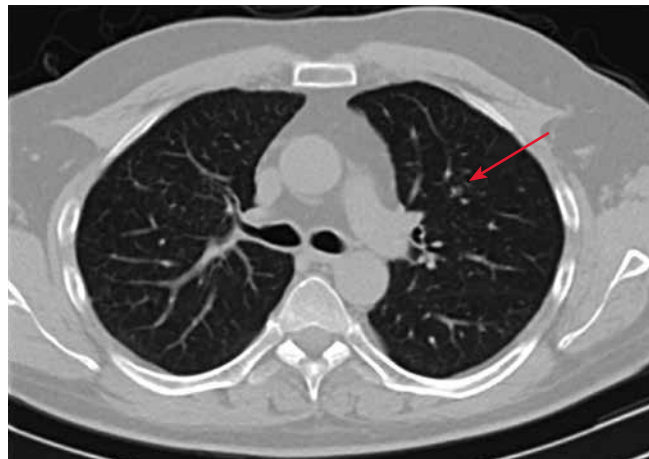


Рис. 6. Компьютерная томография органов грудной клетки пациента Р. (2017 г.), аксиальная проекция. Отсутствие изменений метастатических очагов в легких по сравнению с данными исследования, выполненного в 2013 г.

Fig. 6. Patient P. Axial computed tomography image of the chest (2017). No changes in the metastatic foci in the lungs compared to 2013



Рис. 7. Компьютерная томография пояснично-крестцового отдела позвоночника и малого таза пациента Р. (2018 г.), аксиальная (а) и фронтальная (б) проекции. Метастаз в подвздошной кости слева с литической деструкцией (отмечен стрелкой) — прогрессирование заболевания

Fig. 7. Patient P. Axial (a) and frontal (b) computed tomography images of the lumbar and sacral spine and pelvis (2018). Left iliac metastasis with lytic destruction (arrow): progressive disease

подвздошной кости в феврале 2019 г. с положительным эффектом в виде исчезновения болевого синдрома.

Ввиду прогрессирующего заболевания, стабилизации сердечной функции пациента принято решение о возобновлении терапии вандетанибом в дозе 300 мг/сут. На фоне проводимой терапии уровень кальцитонина снизился до 467,2 пг/мл. На сегодняшний день достигнута стабилизация заболевания, пациент продолжает терапию вандетанибом.

Заключение

МРЩЖ представляет собой орфанное заболевание с ограниченным количеством эффективных методов лечения. Особую сложность вызывает лечение первич-

ного местно-распространенного нерезектабельного и метастатического МРЩЖ. Сегодня данная задача стала решаемой благодаря появлению ингибиторов тирозинкиназ, в частности вандетаниба — единственного зарегистрированного в России препарата данной группы.

Представленный клинический случай демонстрирует высокую эффективность препарата в лечении метастатического МРЩЖ, возможность длительного (на протяжении 8 лет) сдерживания прогрессирующего опухоли. В то же время этот случай свидетельствует о возможности успешного возобновления терапии ингибиторами тирозинкиназ после предшествующей отмены по поводу тяжелой сопутствующей патологии (инфаркта миокарда).

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, 2018. 250 с. Доступно по: http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2017.pdf. [Malignant tumors in Russia in 2017 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertzena, 2018. 250 p. Available at: http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2017.pdf. (In Russ.)].
2. Wells S.A. Jr, Asa S.L., Dralle H. et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2015;25(6):567–610. DOI: 10.1089/thy.2014.0335.
3. Howlader N., Noone A.M., Krapcho M. et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2016, National Cancer Institute. Bethesda, MD. Available at: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2016.
4. Gertner M.E., Kebebew E. Multiple endocrine neoplasia type 2. *Curr Treat Options Oncol* 2004;5(4):315–25.
5. Raue F., Frank-Raue K. Multiple endocrine neoplasia type 2: 2007 update. *Horm Res* 2007;68 Suppl 5:101–4. DOI: 10.1159/000110589.
6. Kloos R.T., Eng C., Evans D.B. et al. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid* 2009;19(6):565–612. DOI: 10.1089/thy.2008.0403.
7. Saad M.F., Ordonez N.G., Rashid R.K. et al. Medullary carcinoma of the thyroid. A study of the clinical features and prognostic factors in 161 patients. *Medicine (Baltimore)* 1984;63(6):319–42.
8. Hundahl S.A., Fleming I.D., Fremgen A.M., Menck H.R. A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S., 1985–1995. *Cancer* 1998;83(12):2638–48. DOI: 10.1002/(sici)1097-0142(19981215)83:12<2638::aid-cncr31>3.0.co;2-1.
9. Vitale G., Tagliaferri P., Caraglia M. et al. Slow release lanreotide in combination with interferon-alpha2b in the treatment of symptomatic advanced medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(3):983–8. DOI: 10.1210/jcem.85.3.6435.
10. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines). Thyroid Carcinoma. Version 2.2018 – November 28, 2018. Available at: <https://nccn.org/abstract/journals/jnccn/16/12/article-p1429.xml>.
11. Chen H., Sippel R.S., O'Dorisio M.S. et al. The North American Neuroendocrine Tumor Society consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: pheochromocytoma, paraganglioma, and medullary thyroid cancer. *Pancreas* 2010;39:775–83.
12. Martins R.G., Rajendran J.G., Capell P. et al. Medullary thyroid cancer: options for systemic therapy of metastatic disease? *J Clin Oncol* 2006;24(11):1653–5. DOI: 10.1200/JCO.2005.05.4106.
13. Brierley J., Tsang R., Simpson W.J. et al. Medullary thyroid cancer: analyses of survival and prognostic factors and the role of radiation therapy in local control. *Thyroid* 1996;6(4):305–10. DOI: 10.1089/thy.1996.6.305.
14. Fersht N., Vini L., A'Hern R., Harmer C. The role of radiotherapy in the management of elevated calcitonin after surgery for medullary thyroid cancer. *Thyroid* 2001;11(12):1161–8. DOI: 10.1089/10507250152741019.
15. Капрелса. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата. ЛП-002238 от 11.01.2019. Доступно по: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=6dff8568-b758-469b-806a-a7309a0d98ef&t. [Caprelsa. Instructions for medical use of the drug. ЛП-002238 from 11.01.2019. (In Russ.)].
16. Donis-Keller H., Dou S., Chi D. et al. Mutations in the *RET* proto-oncogene are associated with MEN 2A and FMTC. *Hum Mol Genet* 1993;2(7):851–6. DOI: 10.1093/hmg/2.7.851.
17. Eng C., Smith D.P., Mulligan L.M. et al. Point mutations within the tyrosine kinase domain of the *RET* proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2B and related sporadic tumours. *Hum Mol Genet* 1994;3(2):237–41. DOI: 10.1093/hmg/3.2.237.
18. Hofstra R., Landsvater R., Ceccherini I. et al. A mutation in the *RET* proto-oncogene associated with multiple endocrine neoplasia type 2B and sporadic medullary thyroid carcinoma. *Nature* 1994;367(6461):375–6. DOI: 10.1038/367375a0.
19. Mulligan L.M., Kwok J.B., Healey C.S. et al. Germ-line mutations of the *RET* proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2A. *Nature* 1993;363(6428):458–60. DOI: 10.1038/363458a0.
20. Santoro M., Rosati R., Grieco M. et al. The *RET* proto-oncogene is consistently expressed in human pheochromocytomas and thyroid medullary carcinomas. *Oncogene* 1990;5(10):1595–8.
21. Fallahi P., Ferrari S.M., Mazzi V. et al. Personalization of targeted therapy in advanced thyroid cancer. *Curr Genomics* 2014;15(3):190–202. DOI: 10.2174/1389202915999140404101902.
22. Alonso-Gordoa T., Diez J.J., Durán M., Grande E. Advances in thyroid cancer treatment: latest evidence and clinical potential. *Ther Adv Med Oncol*

- 2015;7(1):22–38.
DOI: 10.1177/1758834014551936.
23. Yeganeh M.Z., Sheikholeslami S., Dehbashi Behbahani G. et al. Skewed mutational spectrum of *RET* proto-oncogene Exon10 in Iranian patients with medullary thyroid carcinoma. *Tumour Biol* 2015;36(7):5225–31.
DOI: 10.1007/s13277-015-3179-7.
24. Drost M., Pützer B.M. Mechanisms of disease: cancer targeting and the impact of oncogenic *RET* for medullary thyroid carcinoma therapy. *Nat Clin Pract Oncol* 2006;3(10):564–74.
DOI: 10.1038/nponc0610.
25. Hennige A.M., Lammers R., Arlt D. et al. *Ret* oncogene signal transduction via a IRS-2/PI 3-kinase/PKB and a SHC/Grb-2 dependent pathway: possible implication for transforming activity in NIH3T3 cells. *Mol Cell Endocrinol* 2000;167(1–2): 69–76.
DOI: 10.1016/s0303-7207(00)00283-5.
26. Murakami H., Iwashita T., Asai N. et al. Enhanced phosphatidylinositol 3-kinase activity and high phosphorylation state of its downstream signalling molecules mediated by Ret with the MEN 2B mutation. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;262(1):68–75.
DOI: 10.1006/bbrc.1999.1186.
27. Elisei R., Cosci B., Romei C. et al. Prognostic significance of somatic *RET* oncogene mutations in sporadic medullary thyroid cancer: a 10-year follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(3):682–7.
DOI: 10.1210/jc.2007-1714.
28. Zbuk K.M., Eng C. Cancer phenomics: RET and PTEN as illustrative models. *Nat Rev Cancer* 2007;7(1):35–45.
DOI: 10.1038/nrc2037.
29. Chernock R.D., Hagemann I.S. Molecular pathology of hereditary and sporadic medullary thyroid carcinomas. *Am J Clin Pathol* 2015;143(6):768–77.
DOI: 10.1309/AJCPHWACTTUYJ7DD.
30. Turner H.E., Harris A.L., Melmed S., Wass J.A. Angiogenesis in endocrine tumors. *Endocr Rev* 2003;24(5):600–32.
DOI: 10.1210/er.2002-0008.
31. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. *Endocr Rev* 2004;25(4):581–611.
DOI: 10.1210/er.2003-0027.
32. Shibuya M., Claesson-Welsh L. Signal transduction by VEGF receptors in regulation of angiogenesis and lymphangiogenesis. *Exp Cell Res* 2006;312(5):549–60.
DOI: 10.1016/j.yexcr.2005.11.012.
33. Kerbel R.S. Tumor angiogenesis. *N Engl J Med* 2008;358(19):2039–49.
DOI: 10.1056/NEJMra0706596.
34. Capp C., Wajner S.M., Siqueira D.R. et al. Increased expression of vascular endothelial growth factor and its receptors, VEGFR-1 and VEGFR-2, in medullary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2010;20(8): 863–71.
DOI: 10.1089/thy.2009.0417.
35. Bunone G., Vigneri P., Mariani L. et al. Expression of angiogenesis stimulators and inhibitors in human thyroid tumors and correlation with clinical pathological features. *Am J Pathol* 1999;155(6):1967–76.
DOI: 10.1016/S0002-9440(10)65515-0.
36. Rodriguez-Antona C., Pallares J., Montero-Conde C. et al. Overexpression and activation of EGFR and VEGFR2 in medullary thyroid carcinomas is related to metastasis. *Endocr Relat Cancer* 2010;17(1):7–16.
DOI: 10.1677/ERC-08-0304.
37. Croyle M., Akeno N., Knauf J.A. et al. RET/PTC-induced cell growth is mediated in part by epidermal growth factor receptor (EGFR) activation: evidence for molecular and functional interactions between RET and EGFR. *Cancer Res* 2008;68(11):4183–91.
DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-0413.
38. Erovic B.M., Kim D., Cassol C. et al. Prognostic and predictive markers in medullary thyroid carcinoma. *Endocr Pathol* 2012;23(4):232–42.
DOI: 10.1007/s12022-012-9225-8.
39. Fallahi P., Di Bari F.D., Ferrari S.M. et al. Selective use of vandetanib in the treatment of thyroid cancer. *Drug Des Devel Ther* 2015;9:3459–70.
DOI: 10.2147/DDDT.S72495.
40. Carlomagno F., Vitagliano D., Guida T. et al. ZD6474, an orally available inhibitor of KDR tyrosine kinase activity, efficiently blocks oncogenic RET kinases. *Cancer Res* 2002;62(24):7284–90.
41. Carlomagno F., Guida T., Anaganti S. et al. Disease associated mutations at valine 804 in the RET receptor tyrosine kinase confer resistance to selective kinase inhibitors. *Oncogene* 2004;23(36): 6056–63. DOI: 10.1038/sj.onc.1207810.
42. Ryan A.J., Wedge S.R. ZD6474 – a novel inhibitor of VEGFR and EGFR tyrosine kinase activity. *Br J Cancer* 2005;92 Suppl 1: S6–13. DOI: 10.1038/sj.bjc.6602603.
43. Morabito A., Piccirillo M.C., Falasconi F. et al. Vandetanib (ZD6474), a dual inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR) and epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinases: current status and future directions. *Oncologist* 2009;14(4):378–90.
DOI: 10.1634/theoncologist.2008-0261.
44. Wells S.A. Jr, Gosnell J.E., Gagel R.F. et al. Vandetanib for the treatment of patients with locally advanced or metastatic hereditary medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(5):767–72.
DOI: 10.1200/JCO.2009.23.6604.
45. Robinson B.G., Paz-Ares L., Krebs A. et al. Vandetanib (100 mg) in patients with locally advanced or metastatic hereditary medullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(6):2664–71.
DOI: 10.1210/jc.2009-2461.
46. Wells S.A. Jr, Robinson B.G., Gagel R.F. et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol* 2012;30(2):134–41.
DOI: 10.1200/JCO.2011.35.5040.
47. Massicotte M.H., Brassard M., Claude-Desroches M. et al. Tyrosine kinase inhibitor treatments in patients with metastatic thyroid carcinomas: a retrospective study of the TUTHYREF network. *Eur J Endocrinol* 2014;170(4):575–82.
DOI: 10.1530/EJE-13-0825.
48. Chougnet C.N., Borget I., Leboulleux S. et al. Vandetanib for the treatment of advanced medullary thyroid cancer outside a clinical trial: results from a French cohort. *Thyroid* 2015;25(4):386–91.
DOI: 10.1089/thy.2014.0361.
49. AstraZeneca to compare the effects of two doses of vandetanib in patients with advanced medullary thyroid cancer. Available at: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01496313>.
50. Uchino K., Komoda M., Tomomatsu J. et al. Safety and tolerability of vandetanib in Japanese patients with medullary thyroid cancer: a phase I/II open-label study. *Endocr Pract* 2017;23(2):149–56.
DOI: 10.4158/EPI161259.OR.
51. Werner R.A., Schmid J.S., Higuchi T. et al. Predictive value of ¹⁸F-FDG PET in patients with advanced medullary thyroid carcinoma treated with vandetanib. *J Nucl Med* 2018;59(5):756–61.
DOI: 10.2967/jnumed.117.199778.
52. Holden S.N., Eckhardt S.G., Basser R. et al. Clinical evaluation of ZD6474, an orally active inhibitor of VEGF and EGF receptor signaling, in patients with solid, malignant tumors. *Ann Oncol* 2005;16(8):1391–7.
DOI: 10.1093/annonc/mdi247.
53. Tamura T., Minami H., Yamada Y. et al. A phase I dose-escalation study of ZD6474 in Japanese patients with solid, malignant tumors. *J Thorac Oncol* 2006;1(9):1002–9.
54. Fox E., Widemann B.C., Chuk M.K. et al. Vandetanib in children and adolescents with multiple endocrine neoplasia type 2B associated medullary thyroid carcinoma. *Clin Cancer Res* 2013;19(15):4239–48.
DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0071.
55. US Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research. Caprelsa (vandetanib) Tablets: US Prescribing Information, March 2014. Available at: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM250399.pdf>.
56. European Medicines Agency. Caprelsa (vandetanib): Summary of Product Characteristics. Available at: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002315/human_med_001529.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
57. Brassard M., Neraud B., Trabado S. et al. Endocrine effects of the tyrosine kinase inhibitor vandetanib in patients treated for thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(9):2741–9.
DOI: 10.1210/jc.2010-2771.

58. Peuvrel L., Bachmeyer C., Reguiat Z. et al. Semiology of skin toxicity associated with epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors. *Support Care Cancer* 2012;20(5):909–21. DOI: 10.1007/s00520-012-1404-0.
59. Rosen A.C., Wu S., Damse A. et al. Risk of rash in cancer patients treated with vandetanib: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(4):1125–33. DOI: 10.1210/jc.2011-2677.
60. Giaccherio D., Ramacciotti C., Arnault J.P. et al. A new spectrum of skin toxic effects associated with the multikinase inhibitor vandetanib. *Arch Dermatol* 2012;148(12):1418–20. DOI: 10.1001/2013.jamadermatol.192.
61. Sibaud V., Robert C. [Pigmentary disorders induced by anticancer agents. Part II: targeted therapies (In French)]. *Ann Dermatol Venereol* 2013;140(4):266–73. DOI: 10.1016/j.annder.2013.01.442.
62. Ensslin C.J., Rosen A.C., Wu S., Lacouture M.E. Pruritus in patients treated with targeted cancer therapies: systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2013;69(5):708–20. DOI: 10.1016/j.jaad.2013.06.038.
63. Yoon J., Oh C.W., Kim C.Y. Stevens–Johnson syndrome induced by vandetanib. *Ann Dermatol* 2011;23(Suppl 3):S343–5. DOI: 10.5021/ad.2011.23.S3.S343.
64. Hafermann M.J., Namdar R., Seibold G.E., Page R.L. 2nd. Effect of intravenous ondansetron on QT interval prolongation in patients with cardiovascular disease and additional risk factors for torsades: a prospective, observational study. *Drug Healthc Patient Saf* 2011;3:53–8. DOI: 10.2147/DHPS.S25623.
65. Scheffel R.S., Dora J.M., Siqueira D.R. et al. Toxic cardiomyopathy leading to fatal acute cardiac failure related to vandetanib: a case report with histopathological analysis. *Eur J Endocrinol* 2013;168(6):K51–4. DOI: 10.1530/EJE-13-0015.
66. Shah R.R., Morganroth J., Shah D.R. Cardiovascular safety of tyrosine kinase inhibitors: with a special focus on cardiac repolarisation (QT interval). *Drug Saf* 2013;36(5):295–316. DOI: 10.1007/s40264-013-0047-5.
67. Qi W.X., Shen Z., Lin F. et al. Incidence and risk of hypertension with vandetanib in cancer patients: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Br J Clin Pharmacol* 2013;75(4):919–30. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2012.04417.x.
68. Grande E., Kreissl M.C., Filetti S. et al. Vandetanib in advanced medullary thyroid cancer: review of adverse event management strategies. *Adv Ther* 2013;30(11):945–66. DOI: 10.1007/s12325-013-0069-5.
69. Cooper M.R., Yi S.Y., Alghamdi W. et al. Vandetanib for the treatment of medullary thyroid carcinoma. *Ann Pharmacother* 2014;48(3):387–94. DOI: 10.1177/1060028013512791.
70. Tuttle R.M., Brose M.S. Best use of the tyrosine kinase inhibitors in progressive differentiated thyroid cancer: discussion. *Clin Adv Hematol Oncol* 2016;14(5 Suppl 9):12–3.
71. Lenihan D.J., Kowey P.R. Overview and management of cardiac adverse events associated with tyrosine kinase inhibitors. *Oncologist* 2013;18(8):900–8. DOI: 10.1634/theoncologist.2012-0466.
72. Tahara M., Brose M.S., Wirth L.J. et al. Impact of dose interruption on the efficacy of lenvatinib in a phase 3 study in patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Eur J Cancer* 2019;106:61–8. DOI: 10.1016/j.ejca.2018.10.002.
73. Ravaud A., de la Fouchardière C., Asselineau J. et al. Efficacy of sunitinib in advanced medullary thyroid carcinoma: intermediate results of phase II THYSU. *Oncologist* 2010;15(2):212–3. DOI: 10.1634/theoncologist.2009-0303.
74. Capdevila J., Iglesias L., Halperin I. et al. Sorafenib in metastatic thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer* 2012;19(2):209–16. DOI: 10.1530/ERC-11-0351.
75. Bible K.C., Suman V.J., Molina J.R. et al. A multicenter phase 2 trial of pazopanib in metastatic and progressive medullary thyroid carcinoma: MC057H. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(5):1687–93. DOI: 10.1210/jc.2013-3713.
76. Lim S.M., Chung W.Y., Nam K.H. et al. An open label, multicenter, phase II study of dovitinib in advanced thyroid cancer. *Eur J Cancer* 2015;51(12):1588–95. DOI: 10.1016/j.ejca.2015.05.020.
77. Schlumberger M., Jarzab B., Cabanillas M.E. et al. A phase II trial of the multitargeted tyrosine kinase inhibitor lenvatinib (E7080) in advanced medullary thyroid cancer. *Clin Cancer Res* 2016;22(1):44–53. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1127.
78. Elisei R., Schlumberger M.J., Müller S.P. et al. Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2013;31(29):3639–46. DOI: 10.1200/JCO.2012.48.4659.
79. Brose M.S., Bible K.C., Chow L.Q.M. et al. Management of treatment-related toxicities in advanced medullary thyroid cancer. *Cancer Treat Rev* 2018;66:64–73. DOI: 10.1016/j.ctrv.2018.04.007.
80. Vitale G., Tagliaferri P., Caraglia M. et al. Slow release lanreotide in combination with interferon-alpha2b in the treatment of symptomatic advanced medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(3):983–8. DOI: 10.1210/jcem.85.3.6435.

Вклад авторов

А.М. Мудунов: обзор литературы по теме статьи, написание текста статьи, научное редактирование статьи;

Ю.В. Алымов, А.В. Игнатова: обзор литературы по теме статьи, написание текста статьи;

И.С. Романов, С.О. Подвизников: научное редактирование статьи.

Authors' contributions

A.M. Mudunov: reviewing of publications of the article's theme, article writing, scientific editing of the article;

Yu.V. Alymov, A.V. Ignatova: reviewing of publications of the article's theme, article writing;

I.S. Romanov, S.O. Podvyaznikov: scientific editing of the article.

ORCID авторов/ORCID of authors

А.М. Мудунов/A.M. Mudunov: <https://orcid.org/0000-0003-1255-5700>

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>

С.О. Подвизников/S.O. Podvyaznikov: <https://orcid.org/0000-0003-1341-0765>

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. Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

Financing. The article was prepared without external funding.

Информированное согласие. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Informed consent. The patient gave written informed consent to the publication of his data.

Статья поступила: 22.08.2019. **Принята к публикации:** 10.09.2019.

Article submitted: 22.08.2019. **Accepted for publication:** 10.09.2019.

Позитронная эмиссионная томография с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой, совмещенная с компьютерной томографией, при плоскоклеточном раке головы и шеи (обзор литературы)

О.Д. Рыжова, М.Б. Долгушин, А.И. Михайлов, Е.Л. Дронова, Д.И. Невзоров, А.М. Мудунов, С.Б. Алиева
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Ольга Дмитриевна Рыжова olgaryzhova@mail.ru

Большая часть всех злокачественных новообразований головы и шеи представлена плоскоклеточным раком. Позитронная эмиссионная томография с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой, совмещенная с компьютерной томографией, при плоскоклеточном раке головы и шеи применяется для первичного определения стадии заболевания, планирования лечения и оценки его эффективности, выявления прогрессирования. Данный обзор научной литературы освещает вопросы применения позитронной эмиссионной томографии (с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой), совмещенной с компьютерной томографией, при плоскоклеточном раке головы и шеи, а также основные тенденции использования других радиофармпрепаратов при этом заболевании.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак, опухоли головы и шеи, позитронная эмиссионная томография, ^{18}F -фтордезоксиглюкоза

Для цитирования: Рыжова О.Д., Долгушин М.Б., Михайлов А.И. и др. Позитронная эмиссионная томография с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой, совмещенная с компьютерной томографией, при плоскоклеточном раке головы и шеи (обзор литературы). Опухоли головы и шеи 2019;9(3):49–60.

DOI: 10.17650/2222-1468-2019-9-3-49-60

^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography combined with computed tomography in squamous cell carcinoma of the head and neck (literature review)

O.D. Ryzhova, M.B. Dolgushin, A.I. Mikhaylov, E.L. Dronova, D.I. Nevzorov, A.M. Mudunov, S.B. Alieva

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Most of the malignant neoplasms of the head and neck are represented by squamous cell carcinoma. ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography combined with computed tomography in squamous cell carcinoma of the head and neck is applied for primary staging, treatment planning, treatment response assessment evaluation and progression detection. The article presents a literature review on the use of ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography combined with computed tomography in head and neck squamous cell carcinoma patients, and major trends of other radiopharmaceuticals usage in this nosology.

Key words: squamous cell carcinoma, head and neck tumors, positron emission tomography, ^{18}F -fluorodeoxyglucose

For citation: Ryzhova O.D., Dolgushin M.B., Mikhaylov A.I. et al. ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography combined with computed tomography in squamous cell carcinoma of the head and neck (literature review). Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2019;9(3):49–60. (In Russ.).

Введение

Ежегодно в мире регистрируют около 890 тыс. новых случаев злокачественных образований области головы и шеи, что составляет 4,9 % от общего числа случаев онкологических заболеваний. В России в 2017 г. выявлено 37 599 новых случаев – 6,1 % от всех зарегистрированных [1].

Большая часть всех новообразований головы и шеи (около 90 %) представлена плоскоклеточным раком. Установлена связь между табакокурением, инфициро-

ванием вирусом папилломы человека и заболеваемостью плоскоклеточным раком области головы и шеи. Аденокарцинома, мукоэпидермоидная карцинома, аденокистозный рак, опухоли нейроэктодермального происхождения (ольфакторная нейробластома, примитивная нейроэктодермальная опухоль), злокачественная меланома слизистой оболочки, мелкоклеточная карцинома, синоназальная недифференцированная карцинома, лимфома, рабдомиосаркома, метастазы (преимущественно при раке почки, ободочной кишки,

молочной железы, легких, предстательной железы, при меланоме) встречаются значительно реже. По локализации данные опухоли подразделяют на опухоли верхней и нижней губы, полости рта, языка, ротоглотки, носоглотки, полости носа, гортаноглотки, гортани, слюнных желез, околоносовых пазух.

Наибольшее количество новых случаев заболевания регистрируется в возрасте 50–70 лет; среди пациентов преобладают мужчины.

В 60 % случаев опухоль выявляют на III–IV стадии, что отрицательно влияет на прогноз заболевания и усложняет выбор тактики лечения. При I–II стадии злокачественных новообразований головы и шеи главным образом применяют хирургическое лечение или лучевую терапию, в то время как при III–IV стадии рака без отдаленных метастазов лучшие результаты дает комбинация химиотерапии, лучевой терапии и хирургического лечения [2].

Опухоли данной локализации на поздних стадиях и последствия их лечения зачастую приводят к нарушению речи и глотания, сопровождаются выраженными функциональными и косметическими изменениями, что обуславливает важность их как можно более раннего выявления и лечения.

Лучевая диагностика

Традиционная диагностическая стратегия при подозрении на плоскоклеточный рак области головы и шеи включает физикальный осмотр, эндоскопическое и ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерную томографию (КТ), магнитно-резонансную томографию (МРТ).

УЗИ применяется для оценки первичной опухоли (структуры, размеров, распространения на прилежащие ткани) в случае ее «доступности», а также для оценки лимфатических узлов шеи (расположения, количества, формы, размеров, структуры) при выполнении тонкоигольной пункционной биопсии. КТ головы, шеи и грудной клетки проводится для оценки распространенности заболевания и выявления синхронных опухолей. При оценке первичной опухоли КТ также может дать дополнительную информацию о вовлечении в патологический процесс костных структур, а при наличии противопоказаний к МРТ (или невозможности ее проведения в связи с техническими сложностями) КТ может стать не дополнительным, а самостоятельным методом диагностики. В таких случаях для получения максимально полной информации о местном распространении опухоли необходимо выполнять КТ с внутривенным введением рентгеноконтрастного препарата.

МРТ – один из основных методов, применяемых для планирования хирургического лечения. Это метод выбора при оценке первичной опухоли по причине высокой контрастности при визуализации мягких тканей, что позволяет дифференцировать здоровые и опу-

холевые ткани. С помощью данного метода можно оценить структуру первичной опухоли, границы ее распространения на прилежащие ткани, наличие вовлечения сосудисто-нервных пучков, костных структур, интракраниального распространения [3], а также выявить поражение регионарных лимфатических узлов, а при необходимости и уточнить наличие отдаленных метастазов.

Позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ), применяется для первичного определения стадии заболевания, планирования лучевой терапии, оценки эффективности лечения, динамического наблюдения или обследования при подозрении на рецидив. В настоящее время наиболее распространенный в мире радиофармпрепарат (РФП) для ПЭТ – ^{18}F -фтордезоксиглюкоза (^{18}F -ФДГ).

Применение ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ возможно также при поиске первичной опухоли в случае наличия метастазов в лимфатических узлах шеи из невыявленного первичного очага или при технических сложностях выполнения МРТ (при наличии несъемных дентальных конструкций). У 40 % пациентов при помощи ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ удастся выявить первичный очаг, не обнаруженный по данным КТ и МРТ [4].

В соответствии с клиническими рекомендациями Ассоциации онкологов России (2014) ПЭТ-КТ всего тела показана для первичного стадирования опухолевого процесса при подозрении на III–IV стадию (при условии наличия соответствующего аппаратного комплекса) [5]. Указаний по выполнению ПЭТ-КТ для планирования лучевой терапии, оценки эффективности лечения, выявления рецидивов в данных клинических рекомендациях не содержится. В соответствии с практическими рекомендациями Российского общества клинической онкологии (2018) по лекарственному лечению опухолей головы и шеи ПЭТ-КТ выполняется факультативно тоже исключительно на этапе первичного установления стадии [6]. В рекомендациях Европейского общества онкологов (European Society of Medical Oncology) (2013) указано, что при плоскоклеточном раке головы и шеи вопрос о необходимости использования ПЭТ-КТ для первичного определения стадии находится на этапе рассмотрения. В соответствии с данными европейскими рекомендациями ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ может проводиться для оценки ответа на химиолучевую терапию или для принятия решения о целесообразности выполнения шейной лимфодиссекции после подобного лечения, а также при сомнительных результатах других исследований. В то же время при раке носоглотки ПЭТ-КТ применяется для поиска отдаленных метастазов. В соответствии с рекомендациями Национальной объединенной онкологической сети США (National Comprehensive Cancer Network) в редакции от января 2019 г. ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ всего тела назначают при раке полости рта, ротоглотки, гортаноглотки,

гортани, околоносовых пазух III–IV стадии, при раке носоглотки (и/или по показаниям КТ органов грудной клетки с контрастным усилением), при поражении лимфатических узлов шеи IV и нижнего V уровней при любой первичной опухоли (или КТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза в случае отсутствия ПЭТ-КТ), при меланоме слизистой оболочки любой локализации (или КТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с контрастным усилением в случае отсутствия ПЭТ-КТ) в сочетании с МРТ головного мозга, при наличии метастатических опухолевых масс в тканях шеи из невыявленного первичного очага (если при проведении тонкоигольной биопсии выявлен плоскоклеточный рак, аденокарцинома, анапластическая/недифференцированная эпителиальная опухоль, исследование проводится до эндоскопии и эксцизионной биопсии). ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ головы и шеи выполняют при раке губы (T3–4aN0 или любая T при N1–3), в некоторых случаях ею заменяют КТ шеи с контрастным усилением, а также ее используют при планировании лучевой терапии. В соответствии с данными рекомендациями для наблюдения после окончания химиолучевой терапии ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ проводят в случае наличия остаточной опухолевой ткани или признаков прогрессирования через 4–8 нед после завершения лечения, при ответе на лечение — не ранее чем через 12 нед (альтернативой будет КТ первичного очага и шеи и/или МРТ с контрастным усилением) [7]. Несмотря на признание определенных преимуществ ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ, в данных рекомендациях ей отведена роль альтернативного, дополнительного метода наряду с КТ.

В настоящее время наблюдается тенденция к расширению показаний к ПЭТ-КТ при опухолях головы и шеи. Данные изменения связаны в том числе с расширением технических возможностей выполнения исследования (увеличение количества оборудования), подготовкой квалифицированных кадров, а также востребованностью со стороны врачей клинических специальностей.

Первичное стадирование

Оценка первичной опухоли. ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ позволяет выявить первичную опухоль с высокой чувствительностью (более 95 %). Ввиду относительно невысокой специфичности метода (до 68 % [8]) строго необходимо подтверждение диагноза при физикальном осмотре и эндоскопическом исследовании с морфологической верификацией. ПЭТ-КТ по сравнению с МРТ дает менее детальное изображение анатомических структур и поэтому редко применяется для планирования хирургического лечения. Из условных ограничений стандартной ПЭТ-КТ можно назвать низкодозный режим КТ, непригодный для точной оценки области, объема распространения, взаимоотношений опухоли

с окружающими структурами. Эти ограничения могут быть частично сняты при выполнении ПЭТ-КТ с контрастным усилением в высокодозном режиме КТ (рис. 1).

При анализе данных исследования следует учитывать особенности нормального (физиологического и функционального) распределения ^{18}F -ФДГ в области головы и шеи (в головном мозге, глазодвигательных мышцах, слезных и слюнных железах, голосовых связках, мышцах шеи, лимфоидной ткани ротоглотки, буром жире), необходимо помнить о возможности накопления РФП в доброкачественных образованиях и пограничных опухолях головы и шеи [9], воспалительных и постлучевых изменениях, которые часто обуславливают ложноположительные результаты.

Выявление метастатического поражения регионарных лимфатических узлов. ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ при первичном установлении стадии морфологически верифицированного рака головы и шеи позволяет выявить метастазы в регионарных лимфатических узлах, отсутствие или наличие которых считается одним из главных прогностических факторов. Методы классической визуализации характеризуются высокой (до 20 %) частотой ложноотрицательных результатов, что подтверждено в ходе сопоставления с гистологическими заключениями после выполнения шейной лимфодиссекции [10]. Чувствительность ПЭТ-КТ превосходит чувствительность КТ и МРТ в определении метастатически пораженных лимфатических узлов (соответственно 80–84 % против 63 %) при идентичной специфичности (96 %), что в 40 % случаев приводит к изменению стадии заболевания. Очевидное преимущество функциональных методик визуализации, таких как ПЭТ, состоит в том, что они позволяют выявить вторично пораженные лимфатические узлы, несмотря на их неизменные размеры и структуру [11, 12]. Но возможны и ложноотрицательные результаты: пораженные лимфатические узлы небольших размеров могут быть не обнаружены из-за низкой клеточности опухоли и, соответственно, низкого уровня накопления РФП, что также может быть обусловлено и низким пространственным разрешением томографа. Ложноположительные результаты при оценке лимфатических узлов с помощью ПЭТ-КТ могут быть связаны с наличием воспалительных изменений. Положительная и отрицательная диагностическая ценность ПЭТ-КТ при выявлении метастазов в регионарных лимфатических узлах составляет 71,7 и 93,9 % соответственно [13]. Несмотря на высокую прогностическую ценность отрицательного результата ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ, его получение не во всех случаях оправдывает выбор выжидательной тактики. Не менее чем у 25 % пациентов с отрицательными морфологическими и функциональными данными лучевой диагностики решение о проведении шейной лимфодиссекции в большей

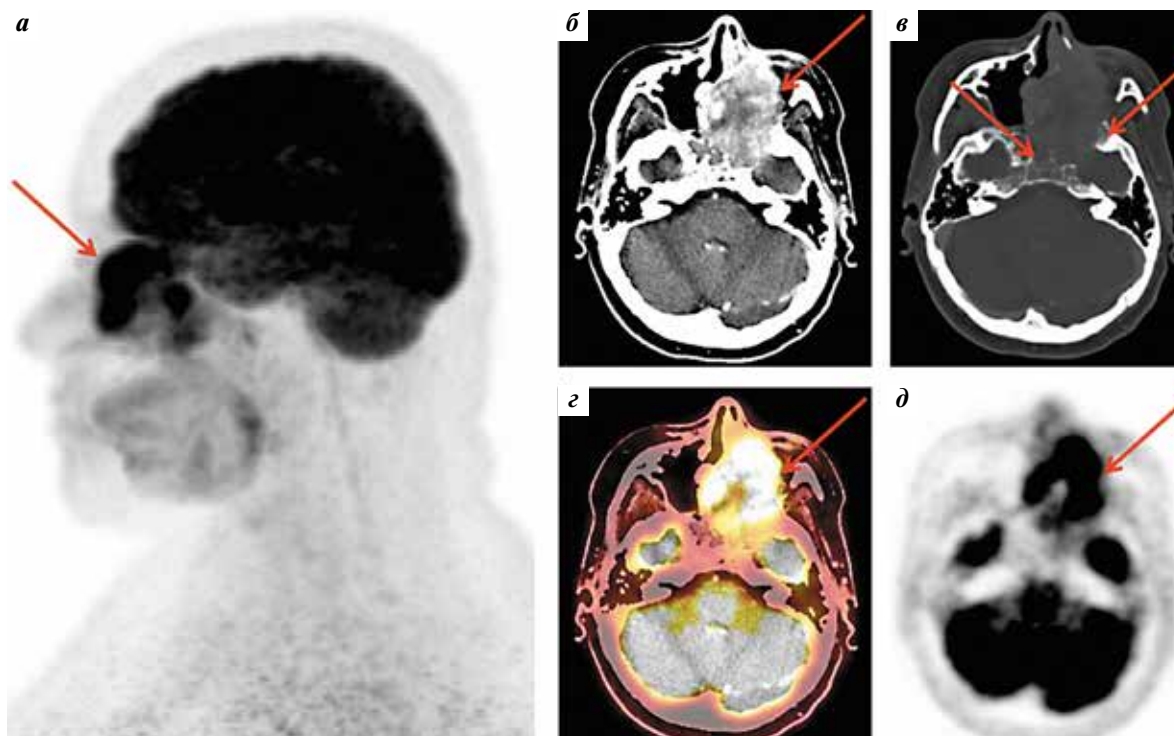


Рис. 1. Плоскоклеточный рак левой верхнечелюстной пазухи: а – позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой, проекция максимальной интенсивности, сагиттальная плоскость; б – компьютерная томография (КТ) с контрастным усилением, аксиальный срез, мягкотканное окно; в – КТ, аксиальный срез, костное окно; г – ПЭТ, совмещенная с КТ, аксиальный срез; д – ПЭТ, аксиальная проекция. Гиперметаболическое (с эксцентрически расположенной аметаболической зоной некроза (г, д)) объемное образование левой верхнечелюстной пазухи, полости носа, клиновидной пазухи с распространением в левую орбиту и среднюю черепную ямку слева и деструкцией костей лицевого скелета и основания черепа (в)

Fig. 1. Left maxillary sinus squamous cell carcinoma: а – positron emission tomography (PET) (with ^{18}F -fluorodeoxyglucose) maximum intensity projection image, sagittal plane; б – contrast enhanced computed tomography (CT), axial scan (soft tissue window); в – CT axial scan (bone window); г – PET/CT axial scan; д – PET axial scan. Hypermetabolic tumor (with eccentric placed ametabolic area of necrosis (г, д)) of left maxillary sinus, nasal cavity, sphenoid sinus with the extension of left eye socket, medium cranial fossa on the left accompanied by bone destruction (в)

степени основывается на оценке факторов риска и характеристиках опухоли [13–15].

Кроме того, значительную помощь в выявлении метастатически измененных лимфатических узлов шеи при ПЭТ-КТ может оказать проведение КТ с внутривенным введением контрастного препарата, что позволяет выявить лимфатические узлы с некротическим компонентом, аметаболические или с низким уровнем накопления РФП вследствие наличия зоны некроза [16, 17].

Выявление отдаленных метастазов. Чувствительность ПЭТ-КТ в выявлении отдаленных метастазов составляет 88 %, специфичность – 95 %, в то время как аналогичные показатели КТ достигают лишь 39 и 93 %. В 10–17 % случаев отдаленные метастазы обнаруживают только при проведении ПЭТ-КТ, что меняет тактику ведения пациента [18]. У пациентов со злокачественными новообразованиями носо- и гортаноглотки чаще всего встречается вторичное поражение легких (рис. 2), костей и печени. Проведение исследования с внутривенным введением рентгеноконтрастного препарата позволяет уменьшить количество ошибок, связанных с вариантным физиологическим

распределением РФП, и обнаружить поражение лимфатических узлов с некротическим компонентом, как упоминалось ранее.

Выявление первично-множественных злокачественных образований. Синхронные и метакронные злокачественные опухоли выявляются у 5–10 % пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи. Наиболее частая (50,0–72,9 %) локализация 2-й опухоли у пациентов с плоскоклеточным раком органов головы и шеи – полость рта, гортаноглотка, ротоглотка. Нередко рак органов головы и шеи сочетается со злокачественными опухолями легких (до 45,8 %) и пищевода (до 10,3 %) [19–21]. Синхронные и метакронные первичные опухоли становятся главной причиной смерти с решающим влиянием на общую выживаемость пациентов с ранними стадиями плоскоклеточного рака головы и шеи. В исследованиях с долгосрочным наблюдением пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи установлено, что частота синхронного рака составляет 9,5 %, причем 84 % синхронных опухолей выявляются при ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ, что в 80 % случаев приводит к изменению тактики лечения [22].

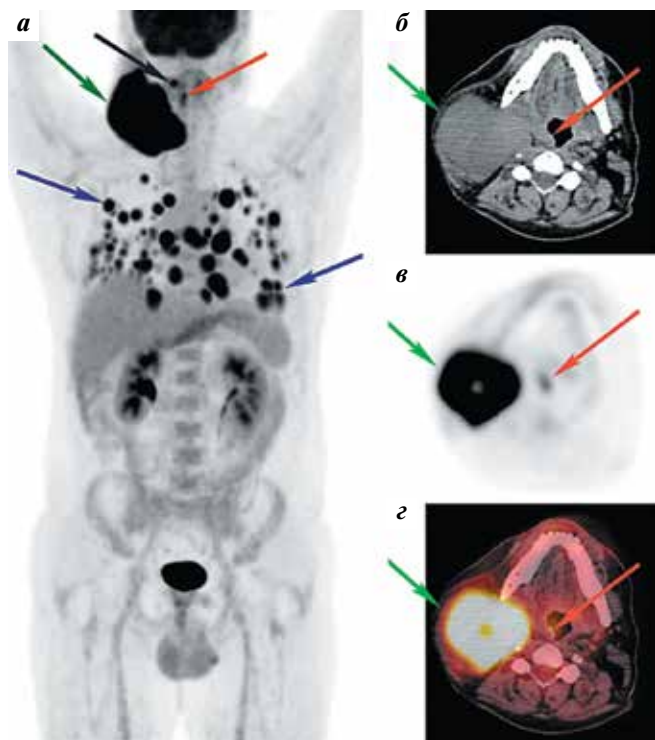


Рис. 2. Плоскоклеточный рак ротоглотки до лечения: а – позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой, проекция максимальной интенсивности, фронтальная плоскость; б – компьютерная томография (КТ) без контрастного усиления, аксиальный срез; в – ПЭТ, аксиальный срез; г – ПЭТ, совмещенная с КТ, аксиальный срез. Очаговое накопление ^{18}F -фтордезоксиглюкозы в образовании ротоглотки справа (красная стрелка), в конгломерате лимфатических узлов шеи справа (зеленая стрелка), в одиночном ретрофарингеальном лимфатическом узле справа (черная стрелка), во множественных узловых образованиях обоих легких (синие стрелки)

Fig. 2. Oropharynx squamous cell carcinoma before treatment: а – positron emission tomography (PET) maximum intensity projection image, frontal plane; б – non-contrast enhanced computed tomography (CT), axial scan; в – PET axial scan; г – combined PET/CT axial scan. Focal uptake ^{18}F -fluorodeoxyglucose in the oropharynx tumor on the right (red arrow), cervical lymph node conglomerate on the right (green arrow), single retropharyngeal lymph node on the right (black arrow), multiple lung metastasis (blue arrows)

Прогностическая ценность до лечения

В ряде исследований отмечают прогностическую ценность различных параметров, таких как максимальный и средний стандартизированные уровни накопления (standardized uptake value, SUV), метаболический объем опухоли (metabolic tumor volume) и суммарный гликолиз поражения (total lesion glycolysis), но данные противоречивы [23–25]. Однако исследователи сходятся в том, что ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ – наиболее точный метод для определения стадии плоскоклеточного рака головы и шеи, который имеет высокую прогностическую ценность отрицательных результатов (>95 %). Отмечено, что стадирование с использованием ПЭТ-КТ после проведения других исследований у 14–31 % пациентов приводит к изменению тактики лечения [26]. Благодаря высокой прогностической ценности отри-

цательного результата ПЭТ-КТ может уберечь пациента от ненужных инвазивных диагностических процедур и шейной лимфодиссекции (около 75 % случаев) [13, 27], что непосредственно влияет на результат лечения и выживаемость, позволяя оценить риск повторного лечения (до 2 %).

ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ всего тела представляет собой точный метод обнаружения 2-й первичной опухоли с высокой прогностической ценностью отрицательного результата (стремится к 100 %) и относительно низкой прогностической ценностью положительного результата (59 %), с учетом того, что воспаление или доброкачественные гиперпластические изменения в области головы и шеи, а также доброкачественные или склонные к малигнизации полипы кишечника могут обуславливать ложноположительные находки при ПЭТ [13, 22].

У пациентов со сходными клинико-патологическими процессами и идентичными схемами лечения может значительно различаться ответ на лечение и, соответственно, прогноз. Следовательно, обнаружение дополнительных прогностических факторов во время стадирования по системе TNM может помочь идентифицировать пациентов с высоким риском (у которых, вероятно, будет наблюдаться плохой ответ на стандартную терапию) и привести к смене схемы лечения.

Планирование лучевой терапии

Для точности оконтуривания объема облучаемой опухоли, предполагаемой области распространения и органов, подверженных риску облучения, используются молекулярные изображения, способствующие оптимизации плана лечения благодаря их высокой чувствительности и более контрастному разрешению по сравнению с анатомическими модальностями [28]. ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ играет решающую роль в планировании лучевой терапии плоскоклеточного рака головы и шеи: помогает определить, рационально оконтурить объем облучаемой мишени и критических органов, выбрать оптимальный план облучения (рис. 3). Использование ПЭТ-КТ позволяет модулировать дозу облучения, что обуславливает изменение объема облучения в 50 % случаев: у 33 % пациентов – его уменьшение, у 17 % – увеличение [29]. Уменьшение объема облучения, в свою очередь, снижает вероятность ранних и поздних лучевых осложнений, а увеличение – повышает вероятность полноценного облучения всего объема опухоли и снижает риск местного рецидива.

Необходимо учитывать, что ^{18}F -ФДГ не накапливается в зоне некроза опухоли, в связи с чем возрастает значение рентгеноконтрастных препаратов для планирования радиотерапии. В ряде случаев возможно выявление радиорезистентной области в пределах опухоли с помощью молекулярных изображений (визуализация очагов ткани, испытывающей гипоксию,

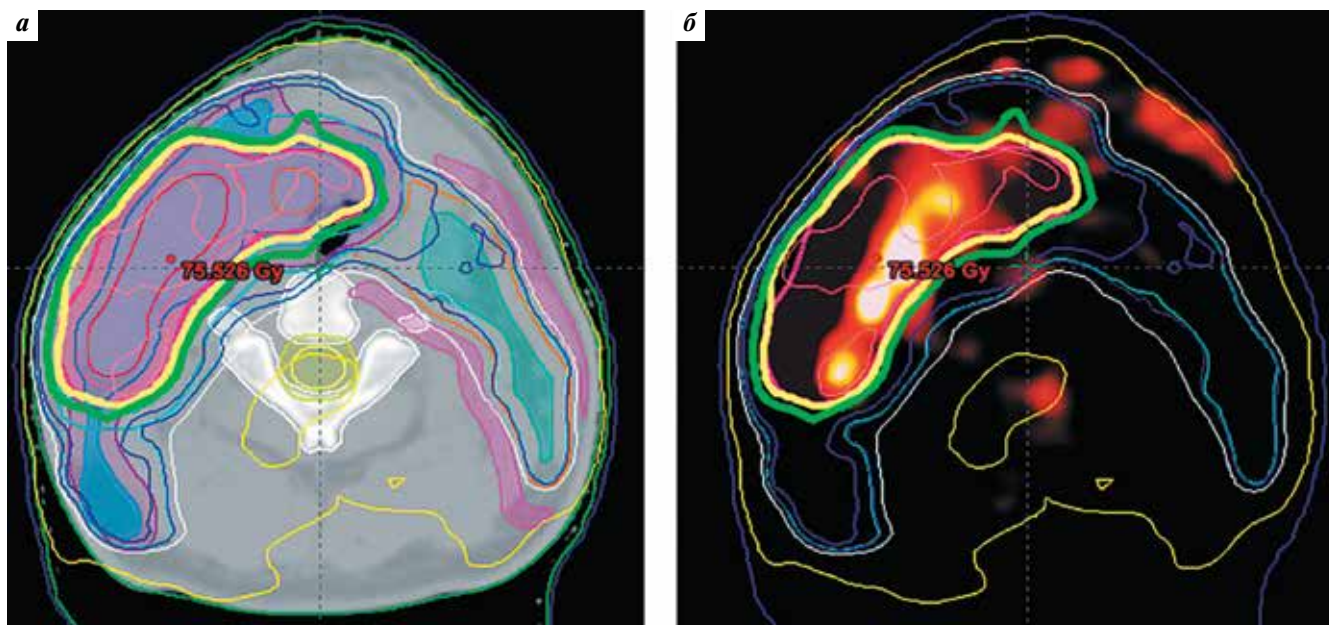


Рис. 3. Аксиальный срез в области средней трети шеи при компьютерной томографии (а) и позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (б), у больного раком ротоглотки T2N2M0. Лучевая терапия проводилась с одновременным интегрированным бустом на метаболически активные объемы (зона, околнуренная красным) до суммарной очаговой дозы 66 Гр; зоны низкого риска (околнуренные голубым) получили 56 Гр

Fig. 3. Computed tomography, axial scan (a) and positron emission tomography combined with computed tomography, axial scan (b), at the level of middle third of the neck. Oropharynx squamous cell carcinoma T2N2M0. Radiation therapy was performed with simultaneous integrated boost for metabolic tumor volume (red contoured area) to total lesion dose 66 Gy; low risk area (outlined in blue) received 56 Gy

в пределах опухоли) с использованием индикаторов гипоксии, например ^{18}F -фтормизонидазола (^{18}F -FMISO) (рис. 4), для последующего облучения зон гипоксии в повышенной дозе [30, 31].

Оценка ответа на лечение

ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ позволяет определить наличие опухолевой активности в остаточной ткани при сомнительных результатах УЗИ, КТ, МРТ, в связи с чем данный метод используется для оценки ответа на лечение. Так, у пациентов с полным метаболическим ответом шейная лимфодиссекция может не проводиться, даже если при традиционных исследованиях выявлены признаки поражения увеличенных оставшихся лимфатических узлов. Ценность отрицательного результата ПЭТ-КТ в данном случае не менее 95 % [32, 33]. Часто при гистологическом исследовании материала шейной лимфодиссекции, выполненной после облучения области регионарных лимфатических узлов, метастатическое поражение не обнаруживается, поэтому применение ПЭТ-КТ для оценки ответа на лечение следует рассматривать как важное достижение в онкологии головы и шеи. К сожалению, прогностическая ценность положительного результата ПЭТ-КТ при оценке ответа на лечение низка вследствие большого количества ложноположительных результатов, связанных с постлучевыми изменениями [34]. Для уменьшения числа ложноположительных результатов большое значение име-

ет тщательный отбор пациентов с высоким риском, знание объема облучения и соблюдение сроков проведения посттерапевтической ПЭТ-КТ. По общему мнению, оптимальный срок проведения ПЭТ-КТ — через 8–12 нед после окончания радиотерапии. Доказано, что диагностическая точность исследования существенно не различается при его проведении через 8 и 12 нед [35]. Таким образом, сокращается число как ложноположительных, так и ложноотрицательных результатов, хотя последние чаще обусловлены наличием микроскопической остаточной опухолевой ткани.

Может применяться ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ и при оценке ответа на индукционное органосохраняющее лечение рака гортани и гортаноглотки, так как позволяет определить эффективность терапии и уровень связанных с ней рисков [36]. Корреляция посттерапевтического метаболического ответа с клиническими результатами свидетельствует о том, что ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ, проводимая после окончания химиолучевой терапии, предоставляет прогностическую информацию, которая строго коррелирует с результатами контрольных исследований и выживаемостью.

Следует отметить и ряд противоречивых сведений о роли ПЭТ-КТ при оценке эффекта терапии на ранних сроках [37, 38]. Так, в исследовании P. Castaldi и соавт. с участием 26 пациентов, подвергнутых химиолучевой терапии по поводу плоскоклеточного рака головы и шеи, не было обнаружено значимой корреляции между

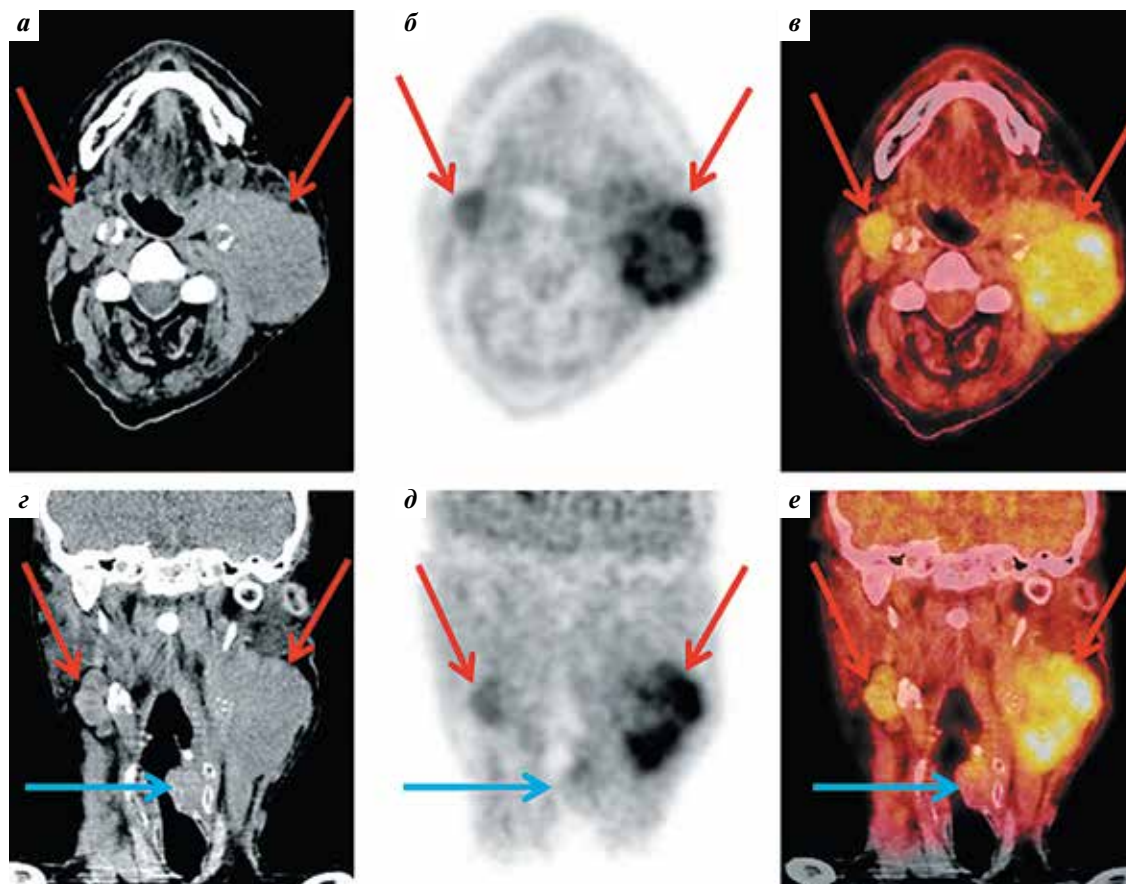


Рис. 4. Плоскоклеточный рак гортаноглотки. Исследование в аксиальной (а–в) и фронтальной (г–е) проекциях: а, г – компьютерная томография; б, д – позитронная эмиссионная томография с ^{18}F -фтормизонидазолом (^{18}F -FMISO); в, е – позитронная эмиссионная томография с ^{18}F -FMISO, совмещенная с компьютерной томографией. Конгломераты лимфатических узлов шеи (красные стрелки) с повышенным накоплением ^{18}F -FMISO, свидетельствующим о гипоксии опухолевой ткани. Образование гортаноглотки слева с низким уровнем накопления ^{18}F -FMISO (синие стрелки) с деформацией просвета

Fig. 4. Hypopharynx squamous cell carcinoma. Axial (a–в) and frontal (г–е) scans: а, г – computed tomography; б, д – positron emission tomography with ^{18}F -fluoromisonidazole (^{18}F -FMISO); в, е – positron emission tomography with ^{18}F -FMISO combined with computed tomography. Cervical lymph node conglomerates (red arrows) with increase uptake of ^{18}F -FMISO, which demonstrated the tumor hypoxia. Hypopharynx tumor on the left with low accumulation of ^{18}F -FMISO (blue arrows) and with the deformation of the lumen

«ранним» (через 2 нед после окончания терапии) изменением уровня накопления ^{18}F -ФДГ в первичной опухоли и пораженных лимфатических узлах и клиническими результатами лечения, в то время как «поздний» метаболический ответ строго коррелировал с безрецидивной и общей выживаемостью [37]. Полученные результаты противоречат выводам M. Hentschel и соавт., которые продемонстрировали, что уменьшение максимального SUV (SUV_{max}) на 50 % и более (на 10 или 20 Гр) в течение временного интервала от начала лучевой терапии до 1–2-й недели лечения можно использовать как критерий раннего прогнозирования исхода у пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи. В исследовании M. Hentschel и соавт. с участием 37 пациентов через 2 года после окончания лечения общая выживаемость составила 51 %, а безрецидивная – 55 %. Причем 2-летняя общая выживаемость (88 %) и 2-летняя безрецидивная выживаемость (88 %) были выше

у пациентов со снижением SUV_{max} в первичной опухоли на 50 % и более, чем у пациентов со снижением SUV_{max} менее чем на 50 % (общая выживаемость – 38 %; $p = 0,02$; безрецидивная – 40 %; $p = 0,06$). Отмечается значение гликолитически активного объема опухоли – у пациентов с объемом опухоли <10,2 мл общая 2-летняя выживаемость значительно лучше (83 %), чем у пациентов с более крупными образованиями (34 %) [39].

В последние годы были разработаны критерии количественной оценки ответа на лечение при опухолях головы и шеи – критерии Хопкинса [40]. Данная шкала аналогична критериям Девиля, используемым для оценки эффекта терапии при лимфомах [41]. Это также 5-балльная визуальная оценочная шкала отношения уровня накопления ^{18}F -ФДГ в опухоли к уровню накопления в кровотоке по крупным сосудам и в печени. Оценивают первичную опухоль, правые и левые отделы шеи и выносят общее заключение. Для ранжирования

и анализа используют SUV_{max} , а за референсные значения принимают уровни накопления во внутренней яремной вене и печени. Если очаговое накопление РФП меньше, чем во внутренней яремной вене, его оценивают в 1 балл, что означает полный метаболический ответ. Если очаговое накопление РФП больше, чем во внутренней яремной вене, но меньше, чем в печени, его оценивают в 2 балла, что означает вероятный полный метаболический ответ. Диффузный захват ^{18}F -ФДГ, превышающий накопление во внутренней яремной вене или печени, оценивают в 3 балла и квалифицируют как воспалительные изменения. Очаговое накопление ^{18}F -ФДГ выше, чем в печени, — 4 балла — вероятно, остаточная опухолевая ткань. Интенсивное очаговое накопление, существенно превышающее таковое в печени, — 5 баллов — остаточная опухоль. Прогностическая ценность положительного результата в соответствии с критериями Хопкинса — 71,1 %, прогностическая ценность отрицательного результата — 91,1 % [40].

С.А. Krabbe и соавт. с применением 5-уровневой шкалы продемонстрировали прогностическую ценность положительного результата не более 51 %, отрицательного результата — до 100 %. Другие исследователи для оценки ответа на лечение использовали SUV_{max} , критерии Девилль или их сочетание, при этом прогностическая ценность положительного результата составила 68,7 %, отрицательного результата — 86,4 % [42]. Некоторые ученые проводили количественную оценку посттерапевтических изменений шеи путем сравнения очагового накопления ФДГ в лимфатических узлах с накоплением РФП в прилежащих тканях или печени; прогностическая ценность отрицательного результата превысила 97,1 % [33]. Такие методики, как визуальный контроль, измерение SUV_{max} и оценка с использованием шкалы Ликерта (общий термин для обозначения балльной оценочной шкалы), выявляют наличие или отсутствие ответа на лечение и позволяют прогнозировать регионарный контроль. Шкала Ликерта с различными референсными значениями — это перспективный инструмент для сведения к минимуму числа находок ПЭТ, оцениваемых как сомнительные. Согласованное использование стандартизированных методик и количественной оценки может упростить интерпретацию заключений ПЭТ-КТ врачом-клиницистом и ведение отчетности. В последнее время в визуальную диагностику области головы и шеи была введена система интерпретации и протоколирования, основанная на КТ с контрастным усилением, совмещенной с ПЭТ-КТ, известная как шкала NI-RADS (Neck Imaging Reporting and Data System, система описания и обработки данных исследования области шеи). NI-RADS объединяет результаты ПЭТ-КТ и КТ с контрастным усилением и определяет накопление РФП как низкое/среднее или интенсивное. В соответствии с критериями NI-RADS выделяют 4 категории в зависимости от степени уверен-

ности: категория 1 — признаки рецидива отсутствуют; категория 2 — низкая вероятность рецидива: патологический участок с невысоким уровнем накопления контрастного препарата и/или невысокой интенсивностью захвата РФП, рекомендуется осмотр слизистых оболочек и контрольное исследование в короткие сроки (КТ с контрастным усилением или ПЭТ); категория 3 — высокая вероятность рецидива: отчетливый новый или увеличивающийся очаг поражения с накоплением контрастного препарата и/или очаговым захватом РФП, рекомендуется проведение биопсии; категория 4 — рецидив, прогрессирование, определенное по радиологическим или клиническим признакам. В сравнении с NI-RADS критерии Хопкинса — более подробная шкала Ликерта для ПЭТ-КТ [43].

Контроль после лечения

Несмотря на агрессивную терапию, риск локорегионарных и отдаленных рецидивов у пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи особенно высок в первые 2 года [44, 45]. При получении морфологических изображений (КТ и МРТ) и клиническом обследовании выявление местного рецидива или остаточной ткани может стать трудной задачей по причине наличия посттерапевтических изменений, которые неотличимы от остаточной ткани или рецидива заболевания, даже при использовании внутривенного контрастирования. Несколько исследований, включавших как пациентов с подозрением на рецидив, так и пациентов без клинических симптомов, продемонстрировали, что ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ превосходит физикальное обследование и традиционные томографические методы в точности выявления локорегионарного рецидива, так же как и отдаленного поражения и метастазов первичных опухолей [46–49]. Пациенты с отрицательными результатами ПЭТ после лечения и с отсутствием некrotически измененных лимфатических узлов могут оставаться под наблюдением специалиста без выполнения морфологической верификации остаточной метаболически неактивной опухолевой ткани. Пациентам с положительными результатами ПЭТ рекомендуется проведение биопсии по причине сравнительно большой частоты ложноположительных результатов, обусловленных посттерапевтическими изменениями [13]. Систематический анализ и метаанализ исследований по оценке превосходства ПЭТ с ^{18}F -ФДГ и ПЭТ-КТ над другими диагностическими методами в оценке ответа и мониторинге состояния пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи продемонстрировали высокую прогностическую ценность отрицательного результата (>94 %) и субоптимальную прогностическую ценность положительного результата (<60 %) как при исследовании области первичной опухоли, так и при исследовании зон регионарного метастазирования [50].

Выбор радиофармацевтического препарата

Как уже было отмечено, ^{18}F -ФДГ — неспецифичный опухолевый маркер, и накопление данного РФП может наблюдаться также в нормальной ткани (это физиологическое, или функциональное накопление) и в области местного воспаления, часто встречающегося в области головы и шеи, особенно после лучевой или химиолучевой терапии. В связи с этим возникает необходимость разработки других РФП для определения наличия опухолевой ткани при ПЭТ; например, с этой целью применяют меченные радиоактивными изотопами аминокислоты. Их отличительная особенность — значительно меньший уровень накопления в очагах воспаления. Данные препараты напрямую или косвенно отображают скорость синтеза белков или обмена аминокислот в клетке и, соответственно, являются более специфичными маркерами жизнеспособных опухолевых клеток: ^{18}F -фтортимидин используется для оценки интенсивности синтеза ДНК (отражает интенсивность пролиферации опухолевых клеток), ^{18}F -фторэтилтирозин (^{18}F -FET) и ^{11}C -метионин (^{11}C -MET) — для оценки интенсивности транспорта и накопления аминокислот и синтеза белков [44].

Тирозин, радиоактивным аналогом которого является ^{18}F -FET, в организме синтезируется из незаменимой аминокислоты фенилаланина. Транспортировка ^{18}F -FET в организме осуществляется посредством белков-переносчиков LAT2 (наиболее интенсивно экспрессируются в клетках опухоли, в том числе плоскоклеточной карциномы области головы и шеи) и не осуществляется белками LAT1 (представлены в воспаленных неопухолевых тканях). ^{18}F -FET (в отличие от ^{11}C -MET, ^{18}F -FLT, ^{18}F -ФДГ) слабо накапливается в макрофагах и гранулоцитах и благодаря этому обладает более высокой специфичностью. ^{18}F -FET можно успешно применять при подозрении на интракраниальное распространение опухоли с учетом того, что нормальное накопление данного РФП в неизменном головном мозге значительно ниже, чем накопление ^{18}F -ФДГ. Кроме того, растет интерес к трейсерам, которые обеспечивают *in vivo* выявление и количественную оценку участков гипоксии в опухоли. Это ^{18}F -фторазомицин-арабинофторанозид (^{18}F -fluoroazomycin arabinofluranoside), ^{18}F -3-[F]-фторо-2-(4-((2-нитро-1H-имидазол-1-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)пропан-1-ол (^{18}F -3-fluoro-2-(4-((2-nitro-1H-imidazol-1-yl)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)propan-1-ol, или ^{18}F -HX4) и ^{18}F -FMISO.

Наиболее изученный и распространенный РФП для обнаружения очагов гипоксии в опухоли — ^{18}F -FMISO. Путем пассивной диффузии ^{18}F -FMISO проникает в клетки благодаря его липофильности, затем происходит его восстановление нитроредуктазой до свободных радикалов [51]. В присутствии кислорода этот процесс обратим и позволяет ^{18}F -FMISO диффундировать обратно в экстрацеллюлярное пространство. Напротив,

в условиях гипоксии ^{18}F -FMISO постепенно попадает в клетки. ^{18}F -FMISO медленно накапливается в клетках, испытывающих гипоксию, поэтому отношение уровня накопления в опухоли к уровню накопления в неизменных тканях является низким. Пациенты, у которых опухоли головы и шеи находятся в состоянии гипоксии, имеют более высокий риск местных рецидивов и отдаленных метастазов. Кроме того, опухолевая ткань, испытывающая гипоксию, более устойчива к воздействию радиации и химиотерапии. Следовательно, визуализация очагов гипоксии внутри опухоли позволит изменить дозу облучения этих зон, что увеличит вероятность успешного результата. Наряду с этим ПЭТ-КТ с ^{18}F -FMISO имеет потенциал как метод планирования лучевой терапии и прогнозирования ее результатов.

При назначении таргетной терапии лечащий врач не всегда может спрогнозировать ее эффект у конкретного пациента. В таких случаях можно использовать РФП на основе моноклональных антител. Моноклональные антитела специфичны в отношении ключевых молекулярных мишеней, таких как рецептор эпидермального фактора роста, гиперэкспрессия которых происходит на поверхности опухолевых клеток (в 90 % случаев плоскоклеточного рака головы и шеи). Клиническая ценность моноклональных антител основана на их участии в механизме, который запускает блокирование пролиферации клеток. Одним из таких препаратов является цетуксимаб — моноклональное антитело к рецепторам эпидермального фактора роста и рецепторам тирозинкиназы, играющим важную роль в клеточной пролиферации, репарации ДНК и регуляции ответа на гипоксию. Для ПЭТ используют конъюгат цетуксимаба с p-DFO-Bz-NCS, меченный ^{89}Zr , — ^{89}Zr -DFO-цетуксимаб. Отсутствие накопления данного препарата в опухоли, возможно, позволит выявить резистентные к таргетной терапии опухоли головы и шеи [52, 53].

Заключение

Таким образом, ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ у пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи обладает более высокой точностью при определении стадии и оценке ответа на лечение в сравнении с клиническим обследованием и традиционными анатомическими изображениями. Сегодня наиболее широкое применение метод получил при планировании лучевой терапии, поскольку он обеспечивает возможность уменьшения объема облучения тканей (клинического объема мишени). Использование ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ, особенно после проведения лучевой терапии, ограничено в связи с возможностью получения ложноположительных результатов вследствие постлучевого воспаления тканей. Наряду с ^{18}F -ФДГ возможно применение других РФП, более специфичных для опухолевых клеток, с целью более точного определения истинного объема опухоли на фоне сопутствующих ятрогенных изменений.

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, 2018. 250 с. Доступно по: http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2017.pdf. [Malignant tumors in Russia in 2017 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertzena, 2018. 250 p. Available at: http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2017.pdf. (In Russ.).]
2. PET/CT in head and neck cancer. Ed. by Wai Lup Wong. Springer International Publishing, 2018. DOI: 10.1007/978-3-319-61440-3.
3. MR imaging of the body. Ed. by E.J. Rummeny, P. Reimer, W. Heindel. Stuttgart; New York: Thieme, 2009. 1856 p.
4. Wong W.L., Sonoda L.I., Gharpurhy A. et al. ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in the assessment of occult primary head and neck cancers – an audit and review of published studies. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2012;24(3):190–5. DOI: 10.1016/j.clon.2011.11.001.
5. Алиева С.Б., Алымов Ю.В., Кропотов М.А. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению плоскоклеточного рака головы и шеи. М., 2014. Доступно по: <http://www.oncology.ru/association/clinical-guidelines/2014/36.pdf>. [Alieva S.B., Alymov Yu.V., Kropotov M.A. et al. Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck. Moscow, 2014. Available at: <http://www.oncology.ru/association/clinical-guidelines/2014/36.pdf>. (In Russ.).]
6. Болотина Л.В., Владимировна Л.Ю., Деньгина Н.В. и др. Практические рекомендации по лечению злокачественных опухолей головы и шеи. Злокачественные опухоли 2018; 8(3, прил.):71–82. Доступно по: <https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2018/2018-05.pdf>. [Bolotina L.V., Vladimirova L.Yu., Dengina N.V. et al. Practical recommendations for the treatment of malignant tumors of the head and neck. *Zlokachestvennye opukholi = Malignant Tumors* 2018; 8(3 Suppl):71–82. Available at: <https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2018/2018-05.pdf>. (In Russ.).] DOI: 10.18 027/2224-5057-2018-8-3s2-71-82.
7. National Comprehensive Cancer Network clinical practice guidelines in oncology (NCCN guidelines). Version 2.2019 for Head and Neck Cancers. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf.
8. Zhu L., Wang N. ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography as a diagnostic tool in patients with cervical nodal metastases of unknown primary site: a meta-analysis. *Surg Oncol* 2013;22(3):190–4. DOI: 10.1016/j.suronc.2013.06.002.
9. Schwarz E., Hürlimann S., Soyka J.D. et al. FDG-positive Warthin's tumors in cervical lymph nodes mimicking metastases in tongue cancer staging with PET/CT. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2009;140(1):134–5. DOI: 10.1016/j.otohns.2008.09.019.
10. Noij D.P., Pouwels P.J.W., Ljumanovic R. et al. Predictive value of diffusion-weighted imaging without and with including contrast-enhanced magnetic resonance imaging in image analysis of head and neck squamous cell carcinoma. *Eur J Radiol* 2015;84(1):108–16. DOI: 10.1016/j.ejrad.2014.10.015.
11. Kyzas P.A., Evangelou E., Denaxa-Kyza D., Ioannidis J.P. ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography to evaluate cervical node metastases in patients with head and neck squamous cell carcinoma: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(10):712–20. DOI: 10.1093/jnci/djn125.
12. Sun R., Tang X., Yang Y., Zhang C. (18)FDG-PET/CT for the detection of regional nodal metastasis in patients with head and neck cancer: a meta-analysis. *Oral Oncol* 2015;51(4):314–20. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2015.01.004.
13. Mak D., Corry J., Lau E. et al. Role of FDG-PET/CT in staging and follow-up of head and neck squamous cell carcinoma. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2011;55(5):487–99.
14. Schöder H., Carlson D.L., Kraus D.H. et al. 18F-FDG PET/CT for detecting nodal metastases in patients with oral cancer staged N0 by clinical examination and CT/MRI. *J Nucl Med* 2006;47(5):755–62.
15. Rodrigo J.P., Grilli G., Shah J.P. et al. Selective neck dissection in surgically treated head and neck squamous cell carcinoma patients with a clinically positive neck: systematic review. *Eur J Surg Oncol* 2018;44(4):395–403. DOI: 10.1016/j.ejso.2018.01.003.
16. Haerle S.K., Strobel K., Ahmad N. et al. Contrast-enhanced ¹⁸F-FDG-PET/CT for the assessment of necrotic lymph node metastases. *Head Neck* 2011;33(3):324–9. DOI: 10.1002/hed.21447.
17. Saindane A.M. Pitfalls in the staging of cervical lymph node metastasis. *Neuroimaging Clin N Am* 2013;23(1):147–66. DOI: 10.1016/j.nic.2012.08.011.
18. Xu G.Z., Zhu X.D., Li M.Y. Accuracy of whole-body PET and PET-CT in initial M staging of head and neck cancer: a meta-analysis. *Head Neck* 2011;33(1):87–94. DOI: 10.1002/hed.21400.
19. Griffioen G.H., Louie A.V., de Bree R. et al. Second primary lung cancers following a diagnosis of primary head and neck cancer. *Lung Cancer* 2015;88(1):94–9. DOI: 10.1016/j.lungcan.2015.01.011.
20. Jain K.S., Sikora A.G., Baxi S.S., Morris L.G. Synchronous cancers in patients with head and neck cancer: risks in the era of human papillomavirus-associated oropharyngeal cancer. *Cancer* 2013;119(10):1832–7. DOI: 10.1002/cncr.27988.
21. Rose B.S., Jeong J.H., Nath S.K. et al. Population-based study of competing mortality in head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2011;29(26):3503–9. DOI: 10.1200/JCO.2011.35.7301.
22. Strobel K., Haerle S.K., Stoeckli S.J. Head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) – detection of synchronous primaries with (18)F-FDG-PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36(6):919–27. DOI: 10.1007/s00259-009-1064-6.
23. Higgins K.A., Hoang J.K., Roach M.C. Analysis of pretreatment FDG-PET SUV parameters in head-and-neck cancer: tumor SUVmean has superior prognostic value. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82(2):548–53. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.11.050.
24. Xie P., Li M., Zhao H. 18F-FDG PET or PET-CT to evaluate prognosis for head and neck cancer: a meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol* 2011;137(7):1085–93. DOI: 10.1007/s00432-010-0972.
25. Schinagel D.A., Span P.N., Oyen W.J., Kaanders J.H. Can FDG PET predict radiation treatment outcome in head and neck cancer? Results of a prospective study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38(8):1449–58. DOI: 10.1007/s00259-011-1789.
26. Rohde M., Nielsen A.L., Johansen J. Up-front PET/CT changes treatment intent in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45(4):613–21. DOI: 10.1007/s00259-017-3873-3.
27. Weber W.A. Assessing tumor response to therapy. *J Nucl Med* 2009;50 Suppl 1:1S–10S. DOI: 10.2967/jnumed.108.057174.
28. Arens A.I., Troost E.G., Schinagel D. et al. FDG-PET/CT in radiation treatment planning of head and neck squamous cell carcinoma. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2011;55(5):521–8.
29. Wong K.W., Kwong D.L.W., Khong P.L. et al. Delineation of biological tumor volume from positron emission tomography images in nasopharyngeal

- carcinoma. *J Biomed Sci Engineering* 2014;07(11):857–65.
DOI: 10.4236/jbise.2014.711085.
30. Henriques de Figueiredo B.H., Zacharatou C., Galland-Girodet S. et al. Hypoxia imaging with [18F]-FMISO-PET for guided dose escalation with intensity-modulated radiotherapy in head-and-neck cancers. *Strahlentherapie Onkol* 2015;191(3):217–24.
DOI: 10.1007/s00066-014-0752-8.
31. Okamoto S., Shiga T., Yasuda K. et al. High reproducibility of tumor hypoxia evaluated by 18F-fluoromisonidazole PET for head and neck cancer. *J Nucl Med* 2013;54(2):201–7.
DOI: 10.2967/jnumed.112.109330.
32. Ware R.E., Matthews J.P., Hicks R.J. et al. Usefulness of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with a residual structural abnormality after definitive treatment for squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 2004;26(12):1008–17.
DOI: 10.1002/hed.20097.
33. Porceddu S.V., Pryor D.I., Burmeister E. et al. Results of a prospective study of positron emission tomography-directed management of residual nodal abnormalities in node-positive head and neck cancer after definitive radiotherapy with or without systemic therapy. *Head Neck* 2011;33(12):1675–82.
DOI: 10.1002/hed.21655.
34. Yao M., Smith R.B., Hoffman H.T. et al. Clinical significance of postradiotherapy [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging in management of head-and-neck cancer – a long-term outcome report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74(1):9–14.
DOI: 10.1016/j.ijrobp.2008.07.019.
35. Leung A.S., Rath T.J., Hughes M.A. et al. Optimal timing of first posttreatment FDG PET/CT in head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2016;38 Suppl 1: E853–8. DOI: 10.1002/hed.24112.
36. Lefebvre J.L., Ang K.K. Larynx preservation clinical trial design: key issues and recommendations – a consensus panel summary. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73(5):1293–303.
DOI: 10.1016/j.ijrobp.2008.10.047.
37. Castaldi P., Rufini V., Bussu F. et al. Can “early” and “late” 18F-FDG PET-CT be used as prognostic factors for the clinical outcome of patients with locally advanced head and neck cancer treated with radio-chemotherapy? *Radiother Oncol* 2012;103(1):63–8.
DOI: 10.1016/j.radonc.2012.03.001.
38. Farrag A., Ceulemans G., Voordeckers M. et al. Can 18F-FDG-PET response during radiotherapy be used as a predictive factor for the outcome of head and neck cancer patients? *Nucl Med Commun* 2010;31(6):495–501.
DOI: 10.1097/MNM.0b013e3283334e2b.
39. Hentschel M., Appold S., Schreiber A. et al. Early FDG PET at 10 or 20 Gy under chemoradiotherapy is prognostic for locoregional control and overall survival in patients with head and neck cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38(7):1203–11.
DOI: 10.1007/s00259-011-1759-3.
40. Marcus C., Ciarallo A., Tahari A.K. et al. Head and neck PET/CT: therapy response interpretation criteria (Hopkins criteria) – interreader reliability, accuracy, and survival outcomes. *J Nucl Med* 2014;55(9):1411–6.
DOI: 10.2967/jnumed.113.136796.
41. Cheson B.D., Fisher R.I., Barrington S.F. et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014;32(27):3059–68.
DOI: 10.1200/JCO.2013.54.8800.
42. Sjövall J., Bitzén U., Kjellén E. et al. Qualitative interpretation of PET scans using a Likert scale to assess neck node response to radiotherapy in head and neck cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43(4):609–16.
DOI: 10.1007/s00259-015-3194-3.
43. Aiken A.H., Farley A., Bagnon K.L. et al. Implementation of a novel surveillance template for head and neck cancer: Neck Imaging Reporting and Data System (NI-RADS). *J Am Coll Radiol* 2016;13(6):743–6.
DOI: 10.1016/j.jacr.2015.09.032.
44. Castaldi P., Leccisotti L., Bussu F. et al. Role of (18)F-FDG PET-CT in head and neck squamous cell carcinoma. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2013;33(1):1–8.
45. Mirabile A., Miceli R., Calderone R.G. et al. Prognostic factors in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 2019;41(6):1895–902.
DOI: 10.1002/hed.25636.
46. Isles M.G., McConkey C., Mehanna H.M. A systematic review and meta-analysis of the role of positron emission tomography in the follow up of head and neck squamous cell carcinoma following radiotherapy or chemoradiotherapy. *Clin Otolaryngol* 2008;33(3):210–22.
DOI: 10.1111/j.1749-4486.2008.01688.
47. Abgral R., Querellou S., Potard G. et al. Does 18F-FDG PET/CT improve the detection of posttreatment recurrence of head and neck squamous cell carcinoma in patients negative for disease on clinical follow-up? *J Nucl Med* 2009;50(1):24–9.
DOI: 10.2967/jnumed.108.055806.
48. Liu T., Xu W., Yan W.L. et al. FDG-PET, CT, MRI for diagnosis of local residual or recurrent nasopharyngeal carcinoma, which one is the best? A systematic review. *Radiother Oncol* 2007;85(3):327–35.
DOI: 10.1016/j.radonc.2007.11.002.
49. Krabbe C.A., Pruijm J., Dijkstra P.U. et al. 18F-FDG PET as a routine posttreatment surveillance tool in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma: a prospective study. *J Nucl Med* 2009;50(12):1940–7.
DOI: 10.2967/jnumed.109.065300.
50. Gupta T., Master Z., Kannan S. et al. Diagnostic performance of post-treatment FDG PET or FDG PET/CT imaging in head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38(11):2083–95.
DOI: 10.1007/s00259-011-1893.
51. Chen Y.J., Rath T., Mohan S. PET-computed tomography in head and neck cancer: current evidence and future directions. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2018;26(1):37–49.
DOI: 10.1016/j.mric.2017.08.003.
52. Benedetto R., Massicano A.V.F., Crenshaw B.K. et al. ⁸⁹Zr-DFO-cetuximab as a molecular imaging agent to identify cetuximab resistance in head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Biother Radiopharm* 2019;34(5):288–96.
DOI: 10.1089/cbr.2018.2616.
53. Even A.J., Hamming-Vrieze O., van Elmpt W. et al. Quantitative assessment of Zirconium-89 labeled cetuximab using PET/CT imaging in patients with advanced head and neck cancer: a therapeutic approach. *Oncotarget* 2017;8(3):3870–80.
DOI: 10.18632/oncotarget.13910.

Вклад авторов

О.Д. Рыжова, А.И. Михайлов: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
М.Б. Долгушин: обзор публикаций по теме статьи, научное редактирование текста статьи;
Е.Л. Дронова, Д.И. Невзоров: обзор публикаций по теме статьи;
А.М. Мудунов, С.Б. Алиева: научное редактирование текста статьи.

Authors' contributions

O.D. Ryzhova, A.I. Mikhaylov: reviewing of publications of the article's theme, article writing;
M.B. Dolgushin: reviewing of publications of the article's theme, scientific editing of the article;
E.L. Dronova, D.I. Nevzorov: reviewing of publications of the article's theme;
A.M. Mudunov, S.B. Alieva: scientific editing of the article.

ORCID авторов/ORCID of authors

О.Д. Рыжова/O.D. Ryzhova: <https://orcid.org/0000-0002-8483-0081>
М.Б. Долгушин/M.B. Dolgushin: <https://orcid.org/0000-0003-3930-5998>
А.И. Михайлов/A.I. Mikhaylov: <https://orcid.org/0000-0001-7460-3267>
Е.Л. Дронова/E.L. Dronova: <https://orcid.org/0000-0002-8404-0311>
Д.И. Невзоров/D.I. Nevzorov: <https://orcid.org/0000-0003-2969-0191>
А.М. Мудунов/A.M. Mudunov: <https://orcid.org/0000-0003-1255-5700>
С.Б. Алиева/S.B. Alieva: <https://orcid.org/0000-0002-6835-5567>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 27.08.2019. **Принята к публикации:** 16.09.2019.

Article submitted: 27.08.2019. **Accepted for publication:** 16.09.2019.

Сложность дифференцирования метастазов в головном мозге и очагов некроза как осложнения стереотаксической радиотерапии (клиническое наблюдение и обзор литературы)

А.В. Назаренко¹, Т.Н. Борисова¹, С.В. Медведев², С.И. Ткачев¹, Е.А. Кобякова¹, Э.А. Нечипай¹,
Д.С. Романов¹, Н.А. Козлов¹, Д.В. Сашин¹, А.Х. Бекашев¹, Д.Р. Насхлеташвили¹,
Е.А. Москвина¹, Ю.С. Кирпичев¹, Д.И. Федосеенко¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

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

Контакты: Денис Сергеевич Романов romanovrnc@gmail.com

Современные успехи онкологии позволяют значительно увеличить продолжительность жизни пациентов с метастатическим поражением головного мозга. Сочетание хирургических методов, системной терапии, облучения всего головного мозга и локальных методик лучевой терапии обеспечивает хороший контроль проявлений болезни в головном мозге. Разумеется, интенсификация лечения повышает риск развития ятрогенных осложнений. Применение агрессивных схем стереотаксической радиотерапии ассоциировано не только с высокими показателями локального контроля облученных метастазов, но и с риском развития постлучевого некроза. Использование самых современных диагностических методов не всегда дает возможность однозначно дифференцировать очаг постлучевого некроза и растущий метастаз. Приведенный в статье клинический пример иллюстрирует необходимость осторожной оценки подобных ситуаций и мультидисциплинарного подхода к интерпретации результатов стереотаксической радиотерапии.

Ключевые слова: метастатическое поражение головного мозга, рак молочной железы, стереотаксическая радиотерапия, постлучевой некроз

Для цитирования: Назаренко А.В., Борисова Т.Н., Медведев С.В. и др. Сложность дифференцирования метастазов в головном мозге и очагов некроза как осложнения стереотаксической радиотерапии (клиническое наблюдение и обзор литературы). Опухоли головы и шеи 2019;9(3):61–71.

DOI: 10.17650/2222-1468-2019-9-3-61-71

Difficulties associated with differential diagnosis between brain metastases and foci of necrosis resulted from stereotactic radiotherapy (case report and literature review)

A.V. Nazarenko¹, T.N. Borisova¹, S.V. Medvedev², S.I. Tkachev¹, E.A. Kobyakova¹, E.A. Nechipay¹, D.S. Romanov¹, N.A. Kozlov¹,
D.V. Sashin¹, A.Kh. Bekyashev¹, D.R. Naskhletashvili¹, E.A. Moskvina¹, Yu.S. Kirpichev¹, D.I. Fedoseenko¹

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

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

Modern advances in oncology can achieve significantly better results in terms of life expectancy in patients with metastatic brain disease. The combination of surgery, systemic therapy, whole brain irradiation and local methods of radiation therapy lead to good indicators for controlling the manifestations of the disease in the brain. Of course, intensification of treatment increases the risk of iatrogenic complications. The use of aggressive stereotactic radiotherapy regimens leads not only to high local control of irradiated metastases, but also to the risk of so-called radiation necrosis. The use of the most up-to-date diagnostic methods does not always allow one to unequivocally differentiate radiation necrosis from continued metastasis growth. The above example shows the need for a careful assessment of such situations and a multidisciplinary approach to interpreting the results of stereotactic radiotherapy.

Key words: metastatic brain damage, breast cancer, stereotactic radiotherapy, radiation necrosis

For citation: Nazarenko A.V., Borisova T.N., Medvedev S.V. et al. Difficulties associated with differential diagnosis between brain metastases and foci of necrosis resulted from stereotactic radiotherapy (case report and literature review). Opuhohi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2019;9(3):61–71. (In Russ.).

Введение

Метастатическое поражение головного мозга — распространенное явление, затрагивающее, по разным данным, 20–40 % пациентов с онкологическими заболеваниями [1]. В Российской Федерации ежегодно регистрируется около 70 тыс. случаев выявления метастатического поражения головного мозга [2]. Второй по частоте причиной метастатического поражения головного мозга, уступая только злокачественным опухолям легких, является рак молочной железы [3]. Частота прижизненного выявления метастазов рака молочной железы в головном мозге не превышает 30 %, что зачастую обусловлено бессимптомным течением процесса. При проведении аутопсии у больных раком молочной железы метастатическое поражение головного мозга обнаруживают в 20–40 % случаев [4, 5].

Метастатическое поражение головного мозга — неблагоприятный прогностический фактор, который ассоциирован с уменьшением ожидаемой продолжительности жизни пациенток. По системе оценки RPA (Recursive Partitioning Analysis; учитывает индекс Karnofsky, возраст пациента, наличие активного первичного опухолевого процесса и экстракраниальных проявлений) она составляет у пациенток с метастазами опухолей различной гистологической природы, локализованными в головном мозге, в среднем 7,1 мес при наиболее благоприятном прогнозе (RPA I), 4,2 мес — при промежуточном прогнозе (RPA II), 2,3 мес — при неблагоприятном прогнозе (RPA III) [6, 7]. Существуют более совершенные системы оценки ожидаемой продолжительности жизни пациенток с метастатическим поражением головного мозга, учитывающие факторы, которые связаны с локализацией первичной опухоли, например GPA (Graded Prognostic Assessment). Эта система оценки учитывает не только индекс Karnofsky и возраст пациента, но и наличие гиперэкспрессии белка Her2/neu и рецепторный статус опухоли молочной железы. В зависимости от прогноза ожидаемая продолжительность жизни составляет от 3,4 до 25,3 мес [8].

Развитие системной терапии, лучевой терапии и хирургических методик лечения метастатического поражения головного мозга ведет к постоянному росту продолжительности жизни пациенток. В одном из современных исследований оценивались результаты применения химиотерапии в комбинации с облучением всего головного мозга и последующим стереотаксическим облучением отдельных очагов, и средняя продолжительность жизни пациенток варьировала от 15,1 до 22,0 мес в зависимости от последовательности проведения этапов лечения. Необходимо отметить, что прогноз у большинства (более чем у 90 %) пациенток был промежуточным (RPA II, ожидаемая продолжительность жизни — 4,2 мес), а статус первичных опухолей по данным иммуногистохимического исследования

был Her2/neu-отрицательным (GPA II и GPA III, ожидаемая продолжительность жизни 7,7–15,1 мес) [9].

Итак, комплексный подход к лечению метастатического поражения головного мозга при раке молочной железы существенно увеличивает продолжительность жизни пациенток, но имеет некоторые недостатки: его применение требует материальных затрат и невозможно без наличия в клинике соответствующей материально-технической базы и специалистов. Кроме того, комплексный подход связан с риском возникновения местных лучевых повреждений, особенно в случае стереотаксического облучения метастазов, возникших после облучения всего головного мозга, или, наоборот, в случае облучения всего головного мозга после ранее проведенного стереотаксического облучения отдельных очагов. Конкурентная химиотерапия, а также большое количество линий и курсов системной терапии в анамнезе также могут отрицательно влиять на безопасность локального лечения [10].

Одно из местных осложнений — постлучевой некроз здоровых тканей мозга, окружающих облученный метастатический очаг. По данным исследований, частота развития радиационного некроза после стереотаксического облучения может достигать 50 % [11], причем это осложнение наблюдается в основном через 6–24 мес после лечения [12]. Следует иметь в виду, что лучевой некроз не всегда представляет собой проблему для пациенток: во многих случаях он абсолютно бессимптомен и выявляется только при радиологических исследованиях [13]. Частота развития постлучевого некроза напрямую зависит от объема облучения (т. е. от размера метастатического очага) и подведенных к объему разовой (РОД) и суммарной (СОД) очаговых доз [14, 15].

Поставить диагноз постлучевого некроза непросто, так как требуется дифференцировать некроз, продолженный рост и рецидив, а также псевдопрогрессирование пролеченного очага. Безусловно, наиболее точные данные может дать морфологическое исследование материала, полученного при хирургическом удалении или стереотаксической биопсии той области мозга, в отношении которой возникло подозрение на наличие постлучевого некроза, но хирургические манипуляции далеко не всегда целесообразны и возможны. В этом случае интерпретировать результаты лечения метастаза в головном мозге следует с участием лучевого диагноста, лучевого терапевта, нейрохирурга с учетом данных магнитно-резонансной томографии (МРТ) с контрастированием, диффузионно-взвешенной МРТ, перфузионной МРТ, МРТ-спектроскопии и позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ), в том числе совмещенной с компьютерной томографией (КТ), и оценкой этих исследований в динамике, а также с учетом гистологического типа опухоли и степени ее злокачественности, анамнеза (в том числе подробных данных о проведенной лучевой терапии, в частности дозах

и объемах), симптомов, вызываемых исследуемым очагом.

Приоритетным визуализирующим методом выявления метастатических очагов в головном мозге и динамического контроля их состояния после лучевой терапии считается МРТ с внутривенным контрастированием. Именно этот метод позволяет обнаружить развитие постлучевого некроза начиная с 1-го месяца после лечения, а также определяет тактику уточняющей дифференциальной диагностики с применением иных методов (перфузионная МРТ или КТ, ПЭТ-КТ и т. д.).

ПЭТ-КТ представляется важным методом идентификации постлучевого некроза, однако ее чувствительность и специфичность ограничены, хотя и высоки, так что одних только данных ПЭТ недостаточно для уверенной постановки диагноза. Кроме того, преимущества тех или иных индикаторов для дифференциации постлучевого некроза и прогрессирования пролеченного очага (^{18}F -фтордезоксиглюкозы, меченых аминокислот, ^{18}F -флюоротимицина) остаются предметом

непрекращающихся исследований вследствие значительных расхождений данных об их чувствительности и специфичности в разных работах [16, 17].

В метаанализе 2012 г. [18] приведены высокие значения чувствительности и специфичности различных методов дифференциальной диагностики жизнеспособного метастатического очага и очага постлучевого некроза (см. таблицу).

Однако заявленные высокие результаты данных исследований не всегда подтверждаются в клинической практике, что обуславливает непрерывный поиск путей совершенствования дифференциальной диагностики. Одно из перспективных решений этой проблемы предложили L. Zach и соавт. — использование «карт оценки ответа на лечение» (treatment response assessment maps) [27]. По сообщению этих авторов, морфологическое исследование резецированных очагов в головном мозге показало, что области «вымывания» контрастного

Чувствительность и специфичность разных диагностических методов в дифференцировании метастазов и очагов постлучевого некроза по данным научной литературы

Sensitivity and specificity of different diagnostic methods in the differentiation between metastases and postradiation necrosis (literature data)

| Публикация Source | Метод диагностики Diagnostic method | Некроз Necrosis | | Рецидив Relapse | |
|---|--|---------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------|
| | | Чувствительность, % Sensitivity, % | Специфичность, % Specificity, % | Чувствительность, % Sensitivity, % | Специфичность, % Specificity, % |
| Н. Kano и соавт. [19] H. Kano et al. [19] | МРТ MRI | 84 | 91 | — | — |
| I.M. Dequesada и соавт. [20] I. M. Dequesada et al. [20] | МРТ MRI | 80 | 96 | 15 | 100 |
| A.L. Stockham и соавт. [21] A. L. Stockham et al. [21] | МРТ MRI | 8 | 91 | 59 | 41 |
| M. Chernov и соавт. [22] M. Chernov et al. [22] | Магнитно-резонансная спектроскопия Magnetic resonance spectroscopy | — | — | 100 | 100 |
| S.T. Chao и соавт. [23] S. T. Chao et al. [23] | Позитронная эмиссионная томография с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой + МРТ Positron emission tomography with ^{18}F -fluorodeoxyglucose + MRI | — | — | 86 | 80 |
| R.F. Barajas и соавт. [24] R. F. Barajas et al. [24] | Перфузионная МРТ Perfusion MRI | 96 | 100 | — | — |
| A. Vidiri и соавт. [25] A. Vidiri et al. [25] | Перфузионная компьютерная томография Perfusion computed tomography | 72–86 | 100 | — | — |
| S. Matsunaga и соавт. [26] S. Matsunaga et al. [26] | Однофотонная эмиссионная компьютерная томография Single photon emission computed tomography | — | — | 82,8 | 83,7 |

Примечание. МРТ — магнитно-резонансная томография.

Note. MRI — magnetic resonance imaging.

препарата через 60 мин и более после его введения соответствуют активной опухолевой ткани, а области «накопления» при тех же сроках оценки — неопухолевым тканям, причем чувствительность и специфичность метода в отношении активных опухолей составили соответственно 100 и 92 %.

Нижеследующий клинический случай иллюстрирует сложность дифференцирования постлучевого некроза и других исходов лучевой терапии метастатических образований в головном мозге и свидетельствует о необходимости мультидисциплинарного подхода при постановке этих диагнозов.

Клиническое наблюдение

Пациентка Б. Возраст на момент выявления заболевания — 30 лет.

Диагноз: рак левой молочной железы, отечная форма, метастатическое поражение лимфатических узлов левых подмышечной и шейно-надподключичной областей, T4N3M0, стадия IIIc, состояние после химиотерапии. **Прогрессирование заболевания:** метастатическое поражение головного мозга, костей скелета, состояние после комплексного лечения. **Рецидив заболевания в левой молочной железе, появление нового метастаза в головном мозге, состояние после комплексного лечения.** **Прогрессирование заболевания:** рост опухоли в левой молочной железе, состояние после комплексного лечения. **Прогрессирование заболевания:** появление новых метастазов в головном мозге.

Гистологическое заключение (core-биопсия): инвазивный рак неспецифического типа, G₃. Уровень экспрессии рецепторов к эстрогенам — 0 баллов (из 8), к прогестерону — 0 баллов (из 8), Her2/neu — 3+, Ki-67 — 65 %.

Генетическое исследование: наследственный рак.

С 06.05.2011 по 19.08.2011 проведено 6 курсов химиотерапии паклитакселом и доксорубицином с выраженным эффектом.

Прогрессирование заболевания в сентябре 2011 г.: метастатическое поражение головного мозга, костей скелета.

По данным МРТ головного мозга от 26.09.2011 в правой лобной доле выявлено образование размером до 2 см с зоной перифокального отека. Срединные структуры симметричны (рис. 1).

С 17.10.2011 проводилась химиотерапия капецитабином (завершена в мае 2012 г.), таргетная терапия трастузумабом и введение бисфосфонатов.

С 17.10.2011 по 10.11.2011 проведен паллиативный курс дистанционной лучевой терапии (облучение всего головного мозга, костей свода и основания черепа; разовая очаговая доза (РОД) 2,5 Гр, 5 раз в неделю, суммарная очаговая доза (СОД) 37,5 Гр), затем адаптивная стереотаксическая радиотерапия (облучение метастатического образования в правой лобно-теменной области; РОД 5 Гр, ежедневно, СОД 15 Гр). Облучение всего головного мозга назначено в соответствии с клиническими рекомендациями: пациентка относилась к группе благоприятного прогноза по RPA.

При МРТ головного мозга от 26.12.2011 метастаз в правой лобной доле не обнаружен (рис. 2).

В связи с подозрением на метастатическое поражение яичника 16.01.2013 выполнена экстирпация матки с придатками.

Гистологическое заключение: зрелая тератома.

В апреле-мае 2013 г. зарегистрировано прогрессирование заболевания — метастатическое поражение головного мозга, рецидив опухоли в левой молочной железе.

При МРТ головного мозга от 18.04.2013 в правой лобно-теменной области обнаружено очаговое образование размерами 1,0 × 0,7 см, накапливающее контрастный препарат по периферии, — метастаз, который не является рецидивом пролеченного метастаза, так как располагается в иной области правой лобно-теменной доли (рис. 3).

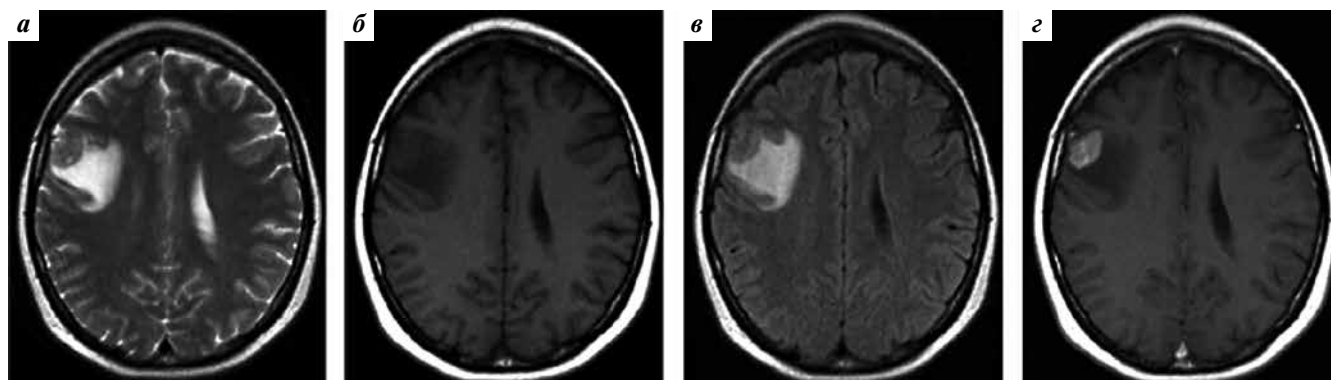


Рис. 1. Магнитно-резонансная томография головного мозга пациентки Б. от 26.09.2011 в режимах T2-взвешенных изображений (ВИ) (а), T1-ВИ (б), T2-FLAIR (в) и T1-ВИ после внутривенного контрастирования (г). Сolidное образование в правой лобной доле, окруженное зоной перифокального отека (а–в). Накопление образованием контрастного препарата (г)

Fig. 1. T2-weighted (a), T1-weighted (b), T2-FLAIR (v), and contrast-enhanced T1-weighted (z) magnetic resonance images of the brain of patient Б. taken on 26.09.2011. A solid tumor accumulating contrast agent is visualized in the right frontal lobe, surrounded by perifocal edema (a–v)

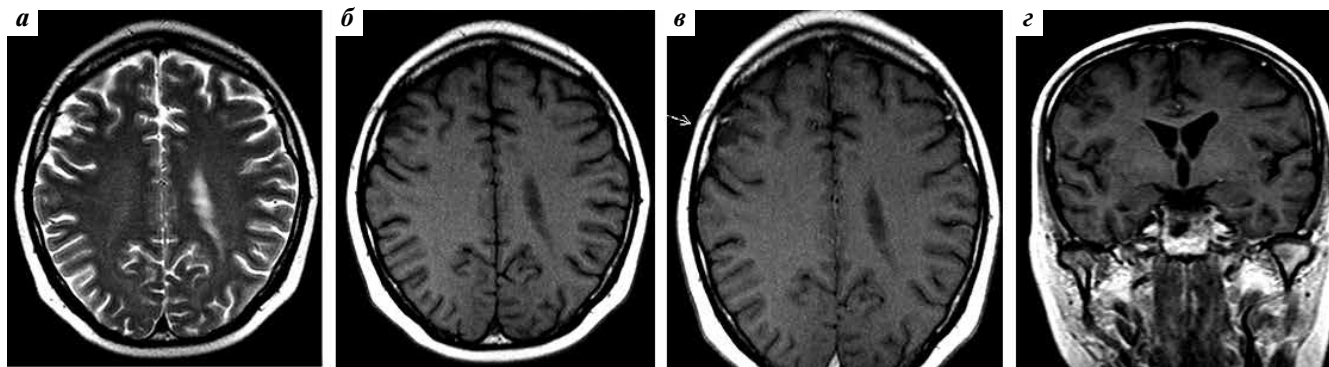


Рис. 2. Магнитно-резонансная томография головного мозга пациентки Б. от 26.12.2011 в режимах T2-взвешенных изображений (ВИ) (а), T1-ВИ (б) и T1-ВИ после внутривенного контрастирования (в, г). Зона кистозных изменений в области образования (а, б). Отсутствие явных признаков накопления образований контрастного препарата (в, г)

Fig. 2. T2-weighted (а), T1-weighted (б), and contrast-enhanced T1-weighted (в, г) magnetic resonance images of the brain of patient Б. taken on 26.12.2011. Area of cystic changes near the tumor (а, б). No obvious signs of contrast agent accumulation in the tumor (в, г)

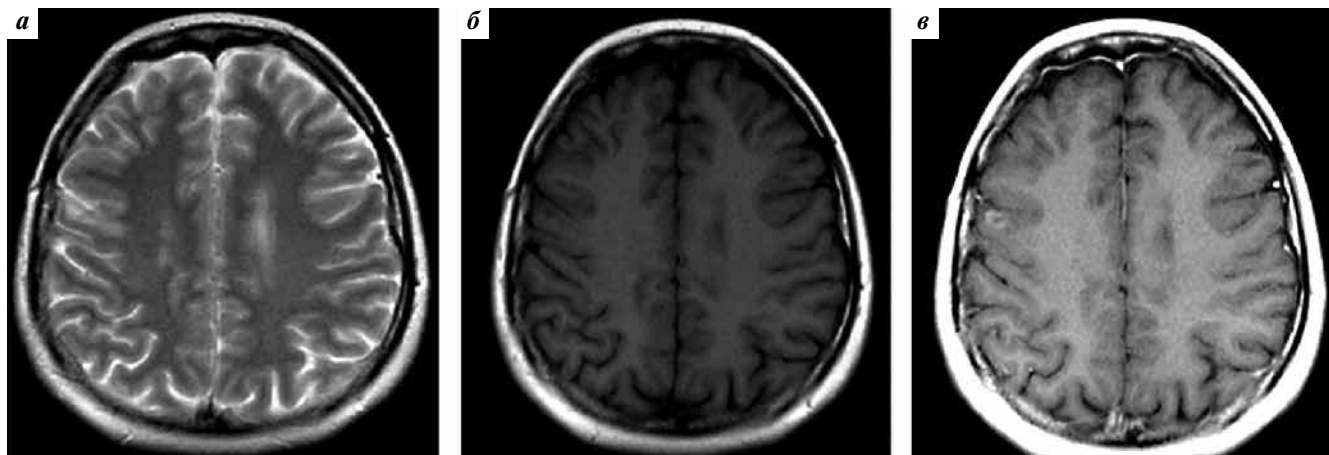


Рис. 3. Магнитно-резонансная томография головного мозга пациентки Б. от 18.04.2013 в режимах T2-взвешенных изображений (ВИ) (а), T1-ВИ (б) и T1-ВИ после внутривенного контрастирования (в). Очаговое образование в правой лобно-теменной области, накапливающее контрастный препарат

Fig. 3. T2-weighted (а), T1-weighted (б), and contrast-enhanced T1-weighted (в) magnetic resonance images of the brain of patient Б. taken on 18.04.2013. A tumor accumulating contrast agent is visualized in the right frontoparietal area

По данным маммографии от 06.05.2013 в верхне-внутреннем квадранте определяется узловое образование с нечеткими контурами размерами 0,8 × 0,7 см.

С 30.05.2013 по сентябрь 2013 г. проведены 4 курса химиотерапии капецитабином.

С 06.06.2013 по 13.06.2013 проведен курс стереотаксической радиотерапии (облучение метастатического образования в правой лобно-теменной области головного мозга; РОД 6 Гр, 5 раз в неделю, СОД 30 Гр) в комбинации с химиотерапией капецитабином.

При МРТ головного мозга от 23.10.2013 в правой лобно-теменной области выявлено очаговое образование размерами 1,1 × 0,6 см, накапливающее контрастный препарат. При этом однозначная оценка динамики очага, подвергнутого стереотаксической радиотерапии, не представлялась возможной (рис. 4).

В ноябре 2013 г. зарегистрировано прогрессирование заболевания: по данным маммографии от 13.11.2013

в сравнении с данными исследования от 06.05.2013 отмечено увеличение размеров (до 1,7 × 1,4 см) и плотности опухолевого узла в верхне-внутреннем квадранте левой молочной железы. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) в этой зоне визуализировано гипохогенное образование размерами 1,4 × 1,3 см с нечеткими контурами и кровотоком. В левой аксиллярной зоне обнаружен гипохогенный лимфатический узел размерами до 0,5 × 0,4 см — метастаз (?).

С 09.01.2014 по 07.02.2014 проведен радикальный курс дистанционной лучевой терапии (облучение левой молочной железы с пекторальной и аксиллярной областями слева с парастернальными лимфатическими узлами в I—II межреберных промежутках слева и левой шейно-надподключичной областью с верхнеаксиллярной зоной; РОД 2,5 Гр, 5 раз в неделю, СОД 45 Гр; затем локальное облучение опухолевого узла в верхне-внутреннем квадранте левой молочной железы; РОД 3 Гр, ежедневно, СОД 12 Гр)

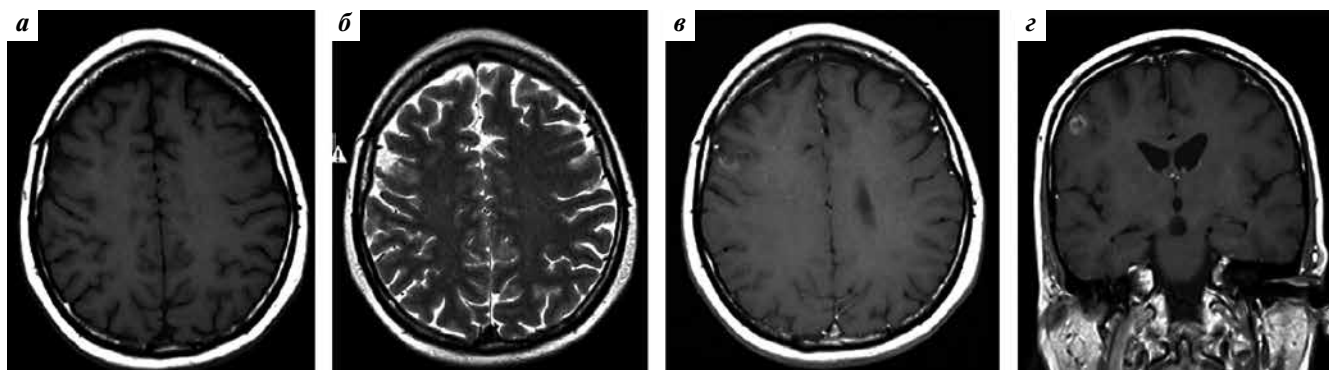


Рис. 4. Магнитно-резонансная томография головного мозга пациентки Б. от 23.10.2013 в режимах T1-взвешенных изображений (ВИ) (а), T2-ВИ (б) и T1-ВИ после внутривенного контрастирования (в, г). Очаговое образование в правой лобно-теменной области, накапливающее контрастный препарат по периферии и окруженное небольшой зоной отека

Fig. 4. T1-weighted (a), T2-weighted (б), and contrast-enhanced T1-weighted (в, г) magnetic resonance images of the brain of patient Б. taken on 23.10.2013. A tumor accumulating contrast agent is visualized in the right frontoparietal area; the tumor is surrounded by a small area of edema

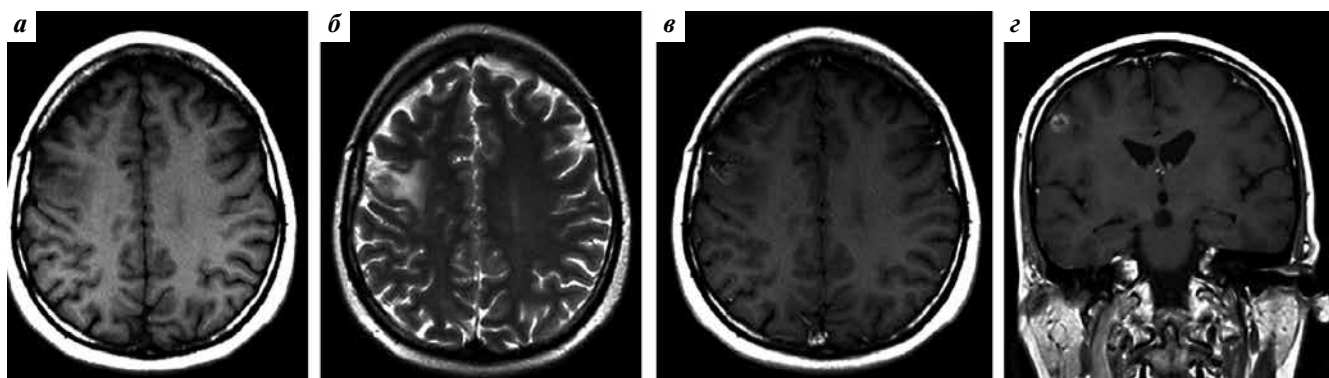


Рис. 5. Магнитно-резонансная томография головного мозга пациентки Б. от 10.04.2014 в режимах T1-взвешенных изображений (ВИ) (а), T2-ВИ (б) и T1-ВИ после внутривенного контрастирования (в, г). Увеличение размеров очагового образования в правой лобно-теменной области, накапливающего контрастный препарат по периферии и окруженного небольшой зоной отека

Fig. 5. T1-weighted (a), T2-weighted (б), and contrast-enhanced T1-weighted (в, г) magnetic resonance images of the brain of patient Б. taken on 10.04.2014. The tumor accumulating contrast agent located in the right frontoparietal area has grown larger and remained surrounded by a small area of edema

в комбинации с химиотерапией капецитабином (10 курсов с 09.01.2014 по август 2014 г.), таргетной терапией трастузумабом и введением бисфосфонатов.

При УЗИ от 11.04.2014 не обнаружены явные признаки узловых образований в тканях молочных желез и патологических регионарных лимфатических узлов.

В апреле 2014 г. возникло подозрение на прогрессирование заболевания в связи с развитием судорожного приступа с потерей сознания.

По данным МРТ головного мозга от 10.04.2014 в правой лобно-теменной области выявлен очаг размерами $1,5 \times 0,9$ см, окруженный зоной перифокального отека (рис. 5).

Проводилась дегидратационная терапия дексаметазоном, результатом которой стало улучшение состояния пациентки.

При УЗИ от 11.06.2014 в верхневнутреннем квадранте левой молочной железы визуализирована область пониженной эхогенности размерами $1,4 \times 0,9$ см, признаки патологических лимфатических узлов в регионарных зонах не выявлены.

По данным МРТ головного мозга от 19.06.2014 в сравнении с данными от 10.04.2014 констатируется увеличение размеров очага в правой лобно-теменной области с $1,5 \times 0,9$ см до $2,1 \times 1,0$ см со значительным увеличением зоны перифокального отека. В левой теменной области появились 2 участка кольцевидного накопления контрастного препарата до 0,2 см (рис. 6) — метастазы (?).

При проведении ПЭТ-КТ 09.07.2014 получены данные о наличии в правой лобной области активной опухолевой ткани, которая соответствовала участку накопления контрастного препарата, выявленному при МРТ от 19.06.2014 (SUV_{max} 1,94, на 2-м этапе до 2,2; наиболее интенсивное накопление в верхнем полюсе образования) (рис. 7).

С июля 2014 г. частота судорожных приступов увеличилась.

При МРТ головного мозга от 08.09.2014 отмечено дальнейшее увеличение зоны накопления контрастного препарата до 3 см и зоны перифокального отека (рис. 8).

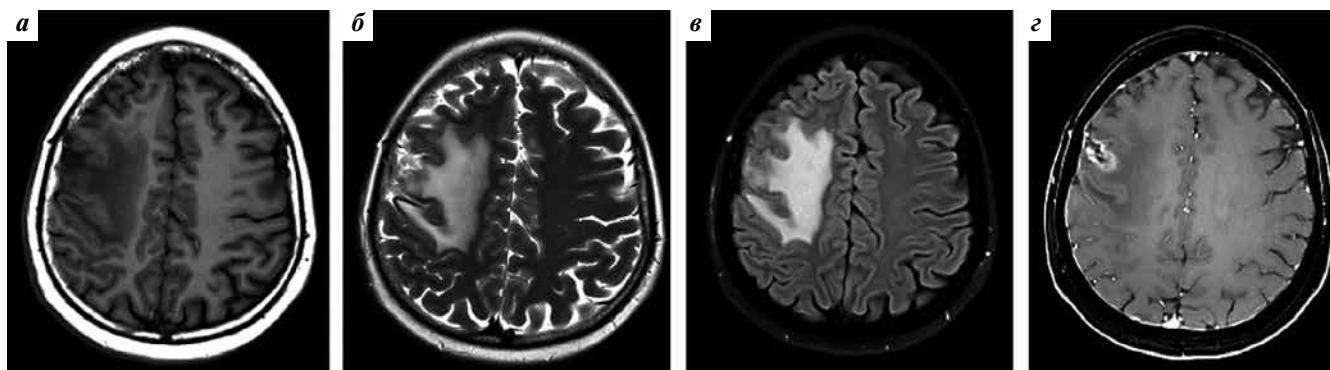


Рис. 6. Магнитно-резонансная томография головного мозга пациентки Б. от 19.06.2014 в режимах T1-взвешенных изображений (ВИ) (а), T2-ВИ (б) и T1-ВИ после внутривенного контрастирования (в, з). Увеличение очагового образования в правой лобно-теменной области, накапливающего контрастный препарат по периферии, и увеличение выраженности перифокального отека

Fig. 6. T1-weighted (а), T2-weighted (б), and contrast-enhanced T1-weighted (в, з) magnetic resonance images of the brain of patient Б. taken on 19.06.2014. The tumor accumulating contrast agent located in the right frontoparietal area continued to grow and edema became more pronounced

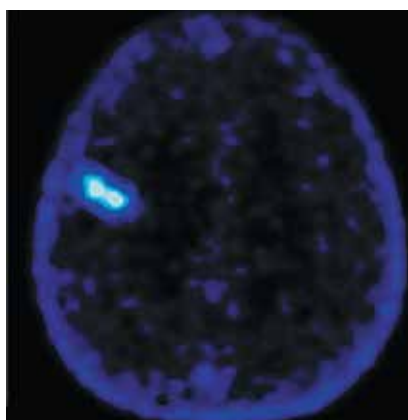


Рис. 7. Позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией с введением ^{18}F -фторэтилтирозина. Участок накопления радиофармпрепарата в правой лобно-теменной области, соответствующий участку накопления контрастного препарата при магнитно-резонансной томографии

Fig. 7. ^{18}F -fluoro-ethyl-tyrosine positron emission tomography/computed tomography scan. The area of radioccontrast agent accumulation corresponds to the area of contrast accumulation detected by magnetic resonance imaging

По данным маммографии с УЗИ от 16.09.2014 не обнаружены явные признаки узловых образований в тканях молочных желез и патологических регионарных лимфатических узлов.

01.10.2014 выполнено удаление очага в правой лобной области головного мозга (интраоперационно между двумя корковыми венами обнаружен измененный участок коры, спаянный с твердой мозговой оболочкой на участке размерами $1,5 \times 1,5$ см).

Гистологическое заключение: макропрепарат представлен фрагментом ткани пестрого вида размерами $3,5 \times 2,5 \times 1,0$ см, дряблой консистенции, на разрезе с желтоватым крапом; взят на исследование полностью. Микроскопическое описание: фрагмент полушария головного мозга, частично покрытый мягкой мозговой оболочкой, с очагом фиброза узлового вида, в котором определяются участки вторичной минерализации. В субкортикальных отделах полушария обращают на себя внимание признаки демиелинизации в виде резкого разрежения белого вещества с формированием микропустот, сливающимися

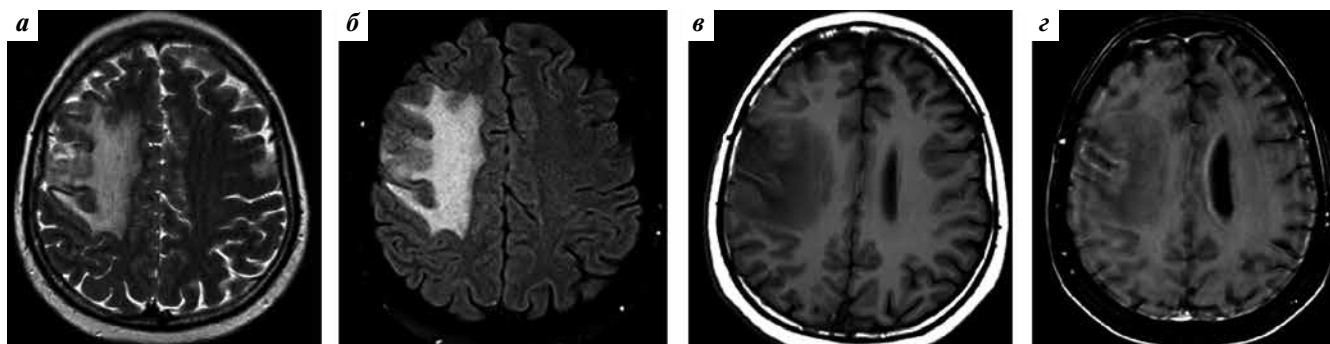


Рис. 8. Магнитно-резонансная томография головного мозга пациентки Б. от 08.09.2014 в режимах T1-взвешенных изображений (ВИ) (а), T2-ВИ (б) и T1-ВИ после внутривенного контрастирования (в, з). Дальнейшее увеличение очагового образования в правой лобно-теменной области, накапливающего контрастный препарат по периферии, а также увеличение выраженности перифокального отека

Fig. 8. T1-weighted (а), T2-weighted (б), and contrast-enhanced T1-weighted (в, з) magnetic resonance images of the brain of patient Б. taken on 08.09.2014. The tumor accumulating contrast agent located in the right frontoparietal area has grown further with increasing edema

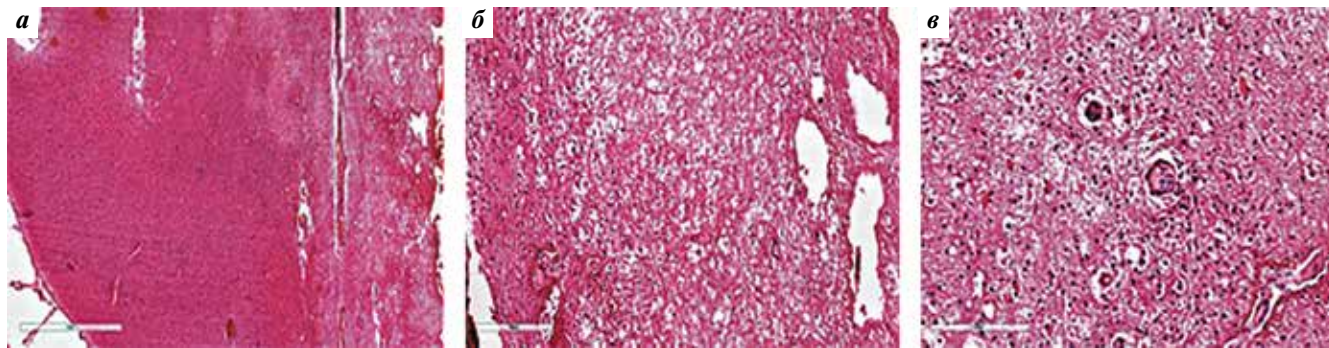


Рис. 9. Гистологическое исследование удаленной ткани головного мозга пациентки Б. Окраска гематоксилином и эозином: а — фрагмент полушария мозга. Кортикальный слой большого полушария (левая часть снимка) с сохранной гистоархитектоникой, в субкортикальных отделах (правая часть снимка) зона разрежения белого вещества с неравномерным контуром и ослаблением интенсивности окраски, множественными микроскопическими пустотами — постлучевая лейкоэнцефалопатия. $\times 20$; б — субкортикальные отделы полушария мозга. В левой части снимка расположена тонкая прослойка жизнеспособной части белого вещества, центральную и правую части занимают очаги некроза, отделенные от сохранной паренхимы прослойкой шаровидных макрофагальных элементов и астроцитов. $\times 100$; в — на периферии очагов некроза астроглиоз, астроциты с реактивной атипией, дистрофически измененные нейроны и отдельные сосуды микроциркуляторного русла с субтотальной облитерацией просвета — отсроченные проявления постлучевой лейкоэнцефалопатии. $\times 200$

Fig. 9. Histological sections of brain tissue removed during surgery. Hematoxylin and eosin staining: a — fragment of the cerebral hemisphere. Cortical layer of the cerebral hemisphere (left) with intact histoarchitectonics; subcortical layers (right) demonstrate areas of white matter rarefaction with irregular contour, lower intensity of staining, and multiple microscopic voids indicating post-radiation leukoencephalopathy. $\times 20$; б — subcortical layers of the cerebral hemisphere. A thin layer of viable white matter can be seen in the left side of the image; the central and the right parts demonstrate foci of necrosis separated from the intact parenchyma by a layer spherical macrophages and astrocytes. $\times 100$; в — necrosis periphery has astroglial reaction, reactive astrocytes, neurons with dystrophic changes, and rare microcirculatory vessels with subtotal obliteration: delayed effects of post-radiation leukoencephalopathy. $\times 200$

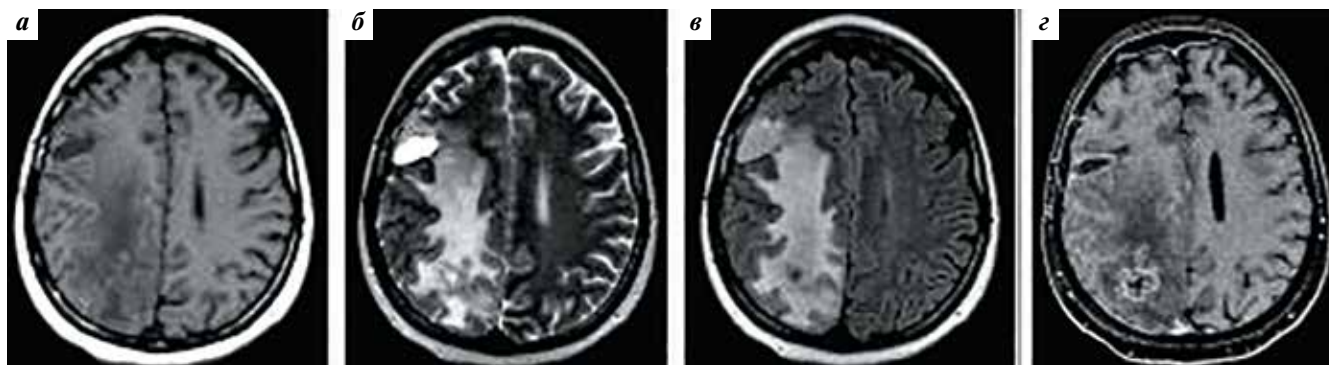


Рис. 10. Магнитно-резонансная томография головного мозга пациентки Б. от 27.05.2015 в режимах T1-взвешенных изображений (ВИ) (а), T2-ВИ (б), FLAIR (в) и T1-ВИ после внутривенного контрастирования (г). Заполненная ликвором послеоперационная полость в правой лобно-теменной области. Образования неоднородной структуры с неровными и нечеткими контурами, окруженные выраженным отеком, в правой теменной доле

Fig. 10. T1-weighted (a), T2-weighted (б), FLAIR (в), and contrast-enhanced T1-weighted (г) magnetic resonance images of the brain of patient B. taken on 27.05.2015. Postoperative cavity filled with cerebrospinal fluid is visualized in the right frontoparietal region. Non-heterogeneous formations with irregular and vague contours surrounded by edematous areas can be seen in the right parietal lobe

очагами коагуляционного некроза, окруженными широким ободком пенистых клеток, с включением астроцитов с реактивной (радиоиндуцированной) атипией; на отдельных участках встречаются сосуды микроциркуляторного русла с субтотальной облитерацией просвета — отсроченные проявления постлучевой лейкоэнцефалопатии (рис. 9).

В мае 2015 г. зарегистрировано прогрессирование заболевания: по данным МРТ головного мозга от 27.05.2015 в сравнении с данными от 26.01.2015 констатируется уменьшение размеров послеоперационной полости в правой лобно-теменной области с $3,3 \times 2,9$ до $2,5 \times 1,0$ см. В правой теменной области визуализировано не менее 3 образований размерами от $0,6 \times 0,6 \times 0,7$ до $3,1 \times 2,9 \times 3,6$ см,

тесно прилегающих друг к другу, с выраженной зоной перифокального отека (рис. 10).

При УЗИ от 01.06.2015 не обнаружены явные признаки узловых образований в тканях молочных желез и патологических регионарных лимфатических узлов.

При МРТ от 31.07.2015 визуализирована послеоперационная полость в правой лобно-теменной области размерами до $2,5 \times 1,0$ см. В сравнении с данными от 27.05.2015 констатируется дальнейшее увеличение определявшихся ранее образований в правой теменной области, которые стали сливаться в один массивный конгломерат. Зона перифокального отека в правом полушарии также значительно увеличилась (рис. 11).

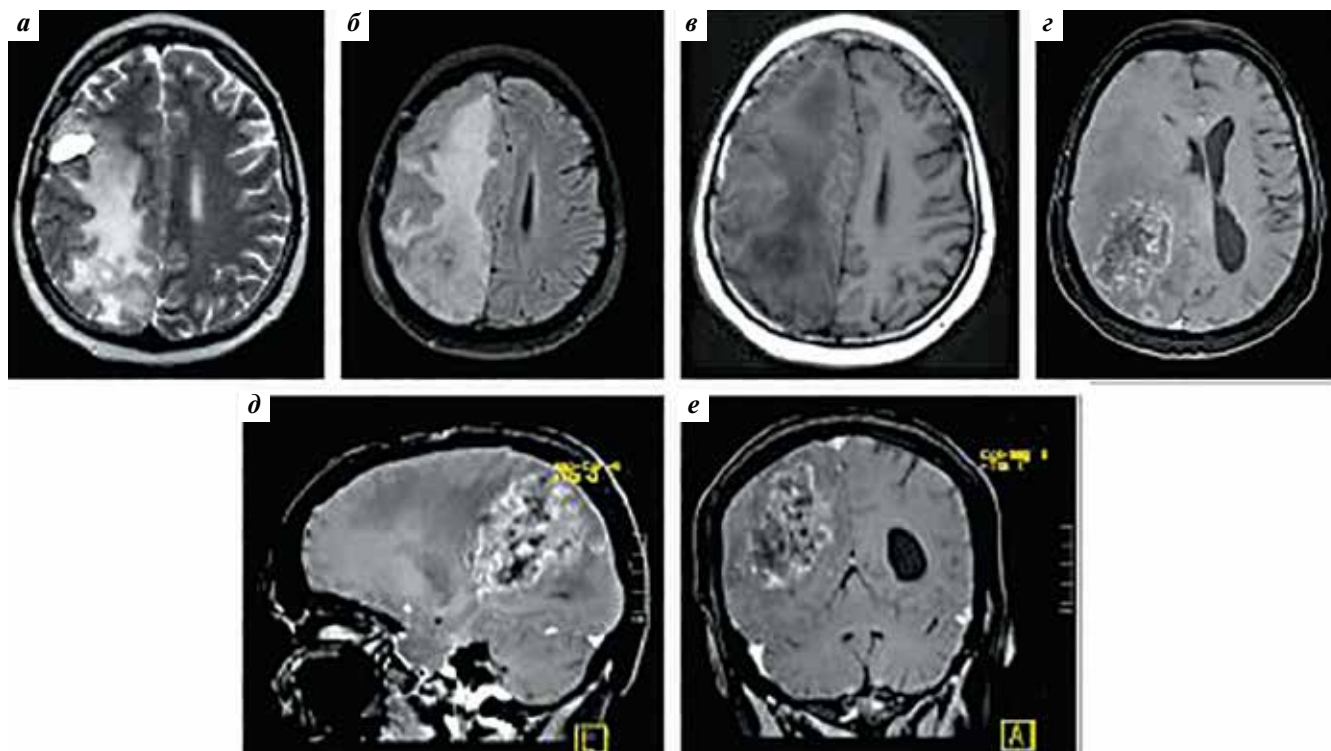


Рис. 11. Магнитно-резонансная томография головного мозга пациентки Б. от 31.07.2015 в режимах T2-взвешенных изображений (ВИ) (а), FLAIR (б), T1-ВИ (в), T1-ВИ после внутривенного контрастирования (г–е). Заполненная ликвором послеоперационная полость в правой лобно-теменной области. В правой теменной доле — значительное увеличение определявшихся ранее образований неоднородной структуры с неровными и нечеткими контурами и зоны перифокального отека, что привело к сдавлению правого бокового и третьего желудочков и смещению срединных структур слева

Fig. 11. T2-weighted (а), FLAIR (б), T1-weighted (в), and contrast-enhanced T1-weighted (г–е) magnetic resonance images of the brain of patient Б. taken on 31.07.2015. Postoperative cavity filled with cerebrospinal fluid is visualized in the right frontoparietal region. Significantly increased non-heterogeneous formations with irregular and vague contours with perifocal edema that caused compression of the right lateral and third ventricles and shifted the midline cerebral structures to the left

Ввиду исчерпанности возможностей применения локальных методов лечения принято решение проводить лекарственную терапию бевацизумабом в монорежиме.

По сообщению родственников, пациентка умерла в июне 2016 г. вследствие прогрессирования основного заболевания.

Заключение

Приведенный клинический пример демонстрирует высокую эффективность современных подходов к комплексному лечению больных с метастазами рака молочной железы в головном мозге (полный эффект комплексного лечения с применением различных вариантов системной и лучевой терапии 1-го и 2-го метастазов), что может существенно увеличить продолжительность жизни таких пациенток (в данном клиническом

случае — 57 мес с момента выявления метастатического поражения головного мозга). Однако высокоэффективное комплексное лечение сопряжено с повышенным риском развития осложнений (в данном случае — лучевого некроза, обусловившего появление выраженной неврологической симптоматики).

Обращает на себя внимание факт неверной интерпретации специалистом данных лучевой диагностики, что, впрочем, не повлияло на тактику лечения пациентки (хирургическое вмешательство, при возможности его выполнения, остается основным методом лечения симптоматического лучевого некроза). Именно по этой причине дифференциация лучевого некроза и активной опухолевой ткани является сложным процессом и требует внимательного рассмотрения всех имеющихся данных консилиумом специалистов.

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

- Mehta M.P., Tsao M.N., Whelan T.J. et al. The American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) evidence-based review of the role of radiosurgery for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63(1):37–46. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2005.05.023.
- Насхлеташвили Д.Р., Банов С.М., Бекашев А.Х. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению метастатических опухолей головного мозга. *Злокачественные опухоли: практические рекомендации RUSSCO* 2018;8(3, спецвып.):100–12. Доступно по: <https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2018/2018-07.pdf>. [Naskhletashvili D.R., Banov S.M., Bekyashev A.Kh. et al. Practical recommendations for drug treatment of metastatic brain tumors. *Malignant tumors: RUSSCO practical recommendations 2018;8(3 Special Issue):100–12*. Available at: <https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2018/2018-07.pdf>. (In Russ.)].
- Sihto H., Lundin J., Lundin M. Breast cancer biological subtypes and protein expression predict for the preferential distant metastasis sites: a nationwide cohort study. *Breast Cancer Res* 2011;13(5):R87. DOI: 10.1186/bcr2944.
- Vilà S., Weber D.C., Moretones C. et al. Validation of the new graded prognostic assessment scale for brain metastases: a multicenter prospective study. *Radiat Oncol* 2011;6:23. DOI: 10.1186/1748-717X-6-23.
- Einstein D.B. Metastatic cancer to the central nervous system. *Oncology* 2006(7):1621–34.
- Gaspar L.E., Scott C., Rotman M. et al. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37(4):745–51. DOI: 10.1016/s0360-3016(96)00619-0.
- Gaspar L.E., Scott C., Murray K., Curran W. Validation of the RTOG recursive partitioning analysis (RPA) classification for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47(4):1001–6. DOI: 10.1016/s0360-3016(00)00547-2.
- Tsao M.N., Rades D., Wirth A. et al. Radiotherapeutic and surgical management for newly diagnosed brain metastasis(es): an American Society for Radiation Oncology evidence-based guideline. *Pract Radiat Oncol* 2012;2(3):210–25. DOI: 10.1016/j.prro.2011.12.004.
- Москвина Е.А. Капецитабин в комбинированном лечении метастатического поражения головного мозга у больных раком молочной железы. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2015. 24 с. [Moskvina E.A. Capecitabine in the combined treatment of brain metastatic lesions in patients with breast cancer. Abstract of the dis. ... cand. of med. sciences. Moscow, 2015. 24 p. (In Russ.)].
- Hustinx R., Pourdehnad M., Kaschten B., Alavi A. PET imaging for differentiating recurrent brain tumor from radiation necrosis. *Radiol Clin North Am* 2005;43(1):35–47.
- Patel U., Patel A., Cobb C. et al. The management of brain necrosis as a result of SRS treatment for intra-cranial tumors. *Transl Cancer Res* 2014;3(4):373–82. DOI: 10.3978/j.issn.2218-676X.2014.07.05.
- Langleben D.D., Segall G.M. PET in differentiation of recurrent brain tumor from radiation injury. *J Nucl Med* 2000;41(11):1861–7.
- Minniti G., Clarke E., Lanzetta G. et al. Stereotactic radiosurgery for brain metastases: analysis of outcome and risk of brain radionecrosis. *Radiat Oncol* 2011;6:48. DOI: 10.1186/1748-717X-6-48.
- Nedzi L.A., Kooy H., Alexander E. 3rd et al. Variables associated with the development of complications from radiosurgery of intracranial tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21(3):591–9. DOI: 10.1016/0360-3016(91)90675-t.
- Flickinger J.C., Kondziolka D., Lunsford L.D. et al. A multi-institutional analysis of complication outcomes after arteriovenous malformation radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44(1):67–74. DOI: 10.1016/s0360-3016(98)00518-5.
- Chen W. Clinical applications of PET in brain tumors. *J Nucl Med* 2007;48(9):1468–81. DOI: 10.2967/jnumed.106.037689.
- Herholz K., Langen K.-J., Schiepers C., Moutz J.M. Brain tumors. *Semin Nucl Med* 2012;42(6):356–70. DOI: 10.1053/j.semnucmed.2012.06.001.
- Stockham A.L., Chao S.T., Suh J.H. Wanted: dead or alive? Distinguishing radiation necrosis from tumor progression after stereotactic radiosurgery. *Appl Rad Oncol* 2012 Oct. Available at: http://cdn.agilitycms.com/applied-radiation-oncology/ARO_10-12_StockhamROC.pdf.
- Kano H., Kondziolka D., Lobato-Polo J. et al. T1/T2 matching to differentiate tumor growth from radiation effects after stereotactic radiosurgery. *Neurosurgery* 2010;66(3):486–91. DOI: 10.1227/01.NEU.0000360391.35749.A5.
- Dequesada I.M., Quisling R.G., Yachnis A., Friedman W.A. Can standard magnetic resonance imaging reliably distinguish recurrent tumor from radiation necrosis after radiosurgery for brain metastases? A radiographic-pathological study. *Neurosurgery* 2008;63(5):898–903. DOI: 10.1227/01.NEU.0000333263.31870.31.
- Stockham A.L., Tievsky A.L., Koyfman S.A. et al. Conventional MRI does not reliably distinguish radiation necrosis from tumor recurrence after stereotactic radiosurgery. *J Neurooncol* 2012;109(1):149–58. DOI: 10.1007/s11060-012-0881-9.
- Chernov M., Hayashi M., Izawa M. et al. Differentiation of the radiation-induced necrosis and tumor recurrence after gamma knife radiosurgery for brain metastases: Importance of multi-voxel proton MRS. *Minim Invasive Neurosurg* 2005;48(4):228–34. DOI: 10.1055/s-2005-870952.
- Chao S.T., Suh J.H., Raja S. et al. The sensitivity and specificity of FDG PET in distinguishing current brain tumor from radionecrosis in patients treated with stereotactic radiosurgery. *Int J Cancer* 2001;96(3):191–7. DOI: 10.1002/ijc.1016.
- Barajas R.F., Chang J.S., Sneed P.K. et al. Distinguishing recurrent intra-axial metastatic tumor from radiation necrosis following gamma knife radiosurgery using dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced perfusion MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009;30(2):367–72. DOI: 10.3174/ajnr.A1362.
- Vidiri A., Guerrisi A., Pinzi V. et al. Perfusion computed tomography (PCT) adopting different perfusion metrics: recurrence of brain metastasis or radiation necrosis? *Eur J Radiol* 2012;81(6):1246–52. DOI: 10.1016/j.ejrad.2011.02.068.
- Matsunaga S., Shuto T., Takase H. et al. Semiquantitative analysis using thallium-201 SPECT for differential diagnosis between tumor recurrence and radiation necrosis after gamma knife surgery for malignant brain tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85(1):47–52. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2012.03.008.
- Zach L., Guez D., Last D. et al. Delayed contrast extravasation MRI: a new paradigm in neuro-oncology. *Neuro-Oncology* 2015;17(3):457–65. DOI: 10.1093/neuonc/nou230.

Вклад авторов

А.В. Назаренко, С.И. Ткачев: разработка дизайна исследования;

Т.Н. Борисова: анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи;

С.В. Медведев: консультирование пациента в качестве радиотерапевта, анализ полученных данных;

Е.А. Кобякова: консультирование пациента в качестве рентгенолога, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи;

Э.А. Нечипай: написание текста статьи, подбор иллюстративного материала;

Д.С. Романов: проведение лучевого этапа лечения пациента, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;

Н.А. Козлов: консультирование случая в качестве морфолога, подбор иллюстративного материала, написание текста статьи;

Д.В. Сашин: получение данных для анализа;

А.Х. Бекашев: разработка дизайна исследования, выполнение хирургического этапа лечения пациента;

Д.Р. Насхлеташвили: консультирование пациента в качестве химиотерапевта, анализ полученных данных;

Е.А. Москвина: выполнение химиотерапевтического этапа лечения пациента, получение данных для анализа;

Ю.С. Кирпичев: обзор публикаций по теме статьи;

Д.И. Федосеенко: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи.

Authors' contributions

A.V. Nazarenko, S.I. Tkachev: developing the research design;

T.N. Borisova: analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme;

S.V. Medvedev: patient counselling as a radiation therapist, analysis of the obtained data;

E.A. Kobyakova: patient counselling as a radiologist, analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme;

E.A. Nechipay: article writing, selection of illustrative material;

D.S. Romanov: stage of radiotherapy, obtaining data for analysis, reviewing of publications of the article's theme, article writing;

N.A. Kozlov: counselling as a morphologist, selection of illustrative material, article writing;

D.V. Sashin: obtaining data for analysis;

A.Kh. Bekyashev: developing the research design, surgery treatment;

D.R. Naskhletashvili: patient counselling as a chemotherapist, analysis of the obtained data;

E.A. Moskvina: stage of chemotherapy, obtaining data for analysis;

Yu.S. Kirpichev: reviewing of publications of the article's theme;

D.I. Fedoseenko: reviewing of publications of the article's theme, article writing.

ORCID авторов/ORCID of authors

А.В. Назаренко/A.V. Nazarenko: <https://orcid.org/0000-0003-1273-2017>

Т.Н. Борисова/T.N. Borisova: <https://orcid.org/0000-0002-5570-684X>

С.В. Медведев/S.V. Medvedev: <https://orcid.org/0000-0002-6057-1230>

С.И. Ткачев/S.I. Tkachev: <https://orcid.org/0000-0001-8965-8172>

Е.А. Кобякова/E.A. Kobyakova: <https://orcid.org/0000-0001-8347-1243>

Э.А. Нечипай/E.A. Nechipay: <https://orcid.org/0000-0002-3785-7070>

Д.С. Романов/D.S. Romanov: <https://orcid.org/0000-0003-3942-4102>

Н.А. Козлов/N.A. Kozlov: <https://orcid.org/0000-0003-3852-3969>

Д.В. Сашин/D.V. Sashin: <https://orcid.org/0000-0003-0431-2610>

Д.Р. Насхлеташвили/D.R. Naskhletashvili: <https://orcid.org/0000-0002-4218-9652>

Е.А. Москвина/E.A. Moskvina: <https://orcid.org/0000-0001-5242-9309>

Ю.С. Кирпичев/Yu.S. Kirpichev: <https://orcid.org/0000-0002-9583-5187>

Д.И. Федосеенко/D.I. Fedoseenko: <https://orcid.org/0000-0001-5231-9927>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Informed consent. The patient gave written informed consent to the publication of his data.

Статья поступила: 16.08.2019. **Принята к публикации:** 23.09.2019.

Article submitted: 16.08.2019. **Accepted for publication:** 23.09.2019.

Злокачественная опухоль верхней челюсти из оболочек периферических нервов: клинический случай

В.В. Барышев¹, Ф.Е. Севрюков¹, В.В. Полькин¹, Е.А. Ханеня¹, Т.А. Агабабян¹, М.Ю. Фомин²,
Н.К. Силантьева¹, Н.Ю. Двинских¹, Э.Д. Акки¹, В.А. Панкратов¹, К.В. Барышев³

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

²ООО «Центр стоматологии и челюстно-лицевой хирургии»; Россия, 249039 Обнинск, ул. Курчатова, 76;

³ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России; Россия, 153012 Иваново, Шереметевский просп., 8

Контакты: Владимир Викторович Барышев vlbaryshev@mail.ru

Представлен клинический случай злокачественной опухоли из оболочек периферических нервов. Это редко встречающаяся в области головы и шеи опухоль, которая исходит из шванновских клеток и характеризуется неясным потенциалом злокачественности, медленным ростом в виде солитарного узла. Для установления точного диагноза необходимо иммуногистохимическое исследование. Хирургический метод лечения обеспечивает хорошие отдаленные результаты.

Ключевые слова: шваннома, злокачественная опухоль из оболочек периферических нервов, солитарная опухоль, злокачественные опухоли головы и шеи

Для цитирования: Барышев В.В., Севрюков Ф.Е., Полькин В.В. и др. Злокачественная опухоль верхней челюсти из оболочек периферических нервов: клинический случай. Опухоли головы и шеи 2019;9(3):72–6.

DOI: 10.17650/2222-1468-2019-9-3-72-76

Malignant peripheral nerve sheath tumor in the maxilla. Clinical case

V.V. Baryshev¹, F.E. Sevryukov¹, V.V. Polkin¹, E.A. Khanenya¹, T.A. Agababyan¹, M.Yu. Fomin²,
N.K. Silantjeva¹, N.Yu. Dvinskikh¹, E.D. Akki¹, V.A. Pankratov¹, K.V. Baryshev³

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

²Dentistry and Maxillofacial Surgery Center; 76 Kurchatova St., Obninsk 249039, Russia;

³Ivanovo State Medical Academy, Ministry of Health of Russia; 8 Sheremetevsky Ave., Ivanovo 153012, Russia

A clinical case of the malignant peripheral nerve sheath tumor is presented. It is a rare tumor in the head and neck area. The tumor arises from Schwann cells, its malignant potential is unclear. This low-growing tumor is presenting as a solitary nodule. To make a precise diagnosis immunohistochemistry assay is used. Surgical approach provides good long-term outcome.

Key words: schwannoma, peripheral nerve sheath malignant tumor, solitary tumor, malignant tumors of head and neck

For citation: Baryshev V.V., Sevryukov F.E., Polkin V.V. et al. Malignant peripheral nerve sheath tumor in the maxilla. Clinical case. Opuholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2019;9(3):72–6. (In Russ.).

Введение

Подавляющее число новообразований головы и шеи имеют эпителиальное происхождение. Частота выявления в этой области злокачественных опухолей периферических нервов (ЗОПН), по данным разных авторов, варьирует от 25 до 40 %. Они могут исходить из оболочки любого нерва, кроме I и II пары черепных нервов (в их составе отсутствуют шванновские клетки). Около 4 % ЗОПН головы и шеи локализируются в придаточных пазухах носа. Формирование ЗОПН из пле-

чевого сплетения встречается примерно в 5 % случаев. Образования, исходящие из блуждающего нерва, составляют 2–5 % всех случаев нейрогенных опухолей. В полости рта встречается не более 1 % от общего числа ЗОПН головы и шеи, их преимущественной локализацией считается корень языка. Расположение в области альвеолярного отростка верхней челюсти, так же как и внутрикостное расположение образований этой морфологической группы, наблюдается крайне редко [1–3].

Данные опухоли характеризуются медленным ростом и макроскопически представляют собой, как правило, солитарный узел.

Рентгенографическим отличием ЗОПН является четкая склеротическая граница. В качестве диагностических методов для оценки распространенности поражения, а также инфильтрации окружающих структур при обширных поражениях могут применяться ультразвуковое исследование, компьютерная томография с контрастированием и магнитно-резонансная томография [1].

Клиническая картина ЗОПН не позволяет поставить точный диагноз, так как этот вид новообразований не проявляется какими-либо патогномичными симптомами, а верификация возможна только после морфологического и иммуногистохимического исследований [4, 5].

Основной метод лечения ЗОПН – хирургический, однако из-за сложного анатомического расположения и риска развития неврологического дефицита после операции проведение операции по удалению ЗОПН может представлять сложность для хирурга [3]. Разрабатываются методы дооперационного определения принадлежности опухолевых масс к нерву [6], что в конечном итоге улучшает отдаленные результаты вмешательства и минимизирует выраженность послеоперационной неврологической симптоматики.

При некоторых локализациях нейрогенного процесса в области головы и шеи может быть назначена стереотаксическая лучевая терапия [7]. Мультидисциплинарный подход позволяет улучшить качество жизни этой группы больных. Вместе с тем необходимо рассмотреть эффективность адъювантного лечения данной категории больных [8].

Клиническое наблюдение

Пациентка С., 1947 года рождения. При поступлении предъявляла жалобы на отечность левой щеки со стороны полости рта. При осмотре: лицо асимметрично за счет выбухания левой щечной области. Полость носа без признаков поражения.

При мезофарингоскопии обнаружено новообразование, исходящее из альвеолярного отростка левой верхней челюсти, в проекции зубов 2.4, 2.5, 2.6, 2.7 с распространением на твердое и мягкое небо (рис. 1).

При компьютерной томографии лицевого черепа выявлены признаки опухоли альвеолярного отростка левой верхней челюсти до 4,7 см в наибольшем измерении с распространением на твердое и мягкое небо (рис. 2).

При гистологическом исследовании биопсийного материала выявлена злокачественная мезенхимальная опухоль из веретенообразных клеток, формирующих длинные поперечно- и косопересекающиеся пучки; ядра клеток вытянутые, остроконечные, множественные фигуры митозов. На небольших участках образование



Рис. 1. Мезофарингоскопия. Опухоль альвеолярного отростка левой верхней челюсти с распространением на твердое и мягкое небо

Fig. 1. Mesopharyngoscopy. The tumor of the alveolar process of the left maxilla invading the hard and soft palates



Рис. 2. Спиральная компьютерная томография лицевого черепа в коронарной проекции. Опухоль альвеолярного отростка левой верхней челюсти с распространением на твердое и мягкое небо

Fig. 2. Spiral computed tomography scan of the facial skull, coronal view. Tumor of the alveolar process of the left maxilla invading the hard and soft palates

покрыто многослойным плоским неороговевающим эпителием.



Рис. 3. Внешний вид больной после операции. Временный акриловый протез-обтуратор в послеоперационной полости

Fig. 3. Patient's appearance after surgery. Temporary acrylic prosthesis (obturator) in the postoperative cavity

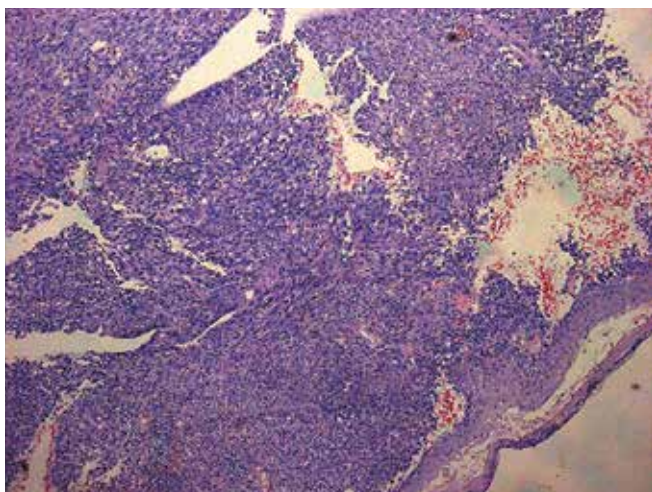


Рис. 4. Гистологическое исследование операционного материала. Фрагменты злокачественной мезенхимальной опухоли из веретеновидных клеток, формирующих длинные поперечно- и косопересекающиеся пучки. Ядра клеток вытянутые, остроконечные. Множественные фигуры митозов. На небольших участках опухоль покрыта многослойным плоским неороговевающим эпителием. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 40$

Fig. 4. Histological examination of the surgical specimen. Fragments of a malignant mesenchymal tumor composed of spindle cells forming long transverse and oblique bundles. Cell nuclei are elongated and pointed. Multiple mitotic figures. Small areas of the tumor are covered with non-keratinized stratified squamous epithelium. Hematoxylin and eosin staining. $\times 40$

При иммуногистохимическом исследовании выявлена яркая диффузная экспрессия виментина, диффузно-очаговая ядерная и цитоплазматическая экспрессия протеина S100, очаговая экспрессия CD56, слабая очаговая экспрессия ЕМА. Не обнаружено экспрессии общего

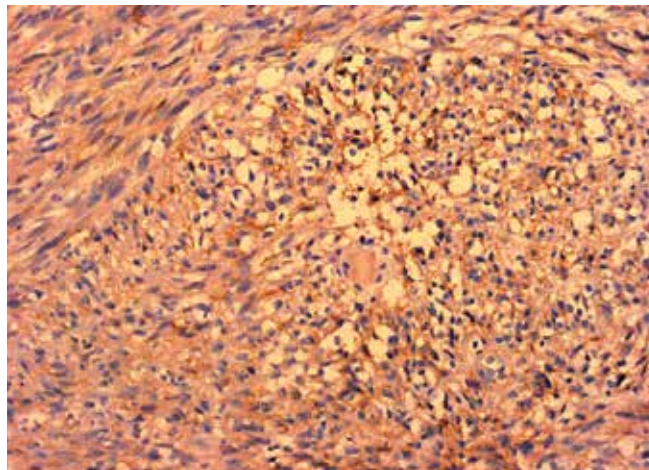


Рис. 5. Иммуногистохимическое исследование операционного материала. Очаговая слабая мембранная экспрессия CD56. $\times 200$

Fig. 5. Immunohistochemical examination of the surgical specimen. Focal weak membrane expression of CD56. $\times 200$

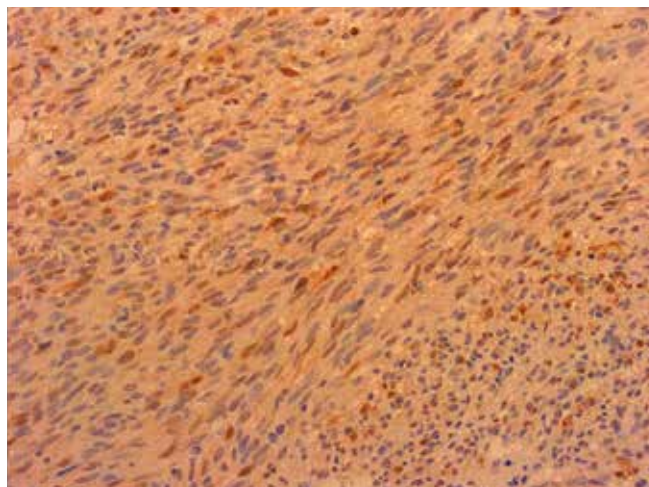


Рис. 6. Иммуногистохимическое исследование операционного материала. Диффузно-очаговая умеренная ядерная и цитоплазматическая экспрессия протеина S100. $\times 200$

Fig. 6. Immunohistochemical examination of the surgical specimen. Moderate focal/diffuse nuclear and cytoplasmic expression of S100 protein. $\times 200$

цитокератина, р63, цитокератина 5/6, Wf, CD31, CD34, десмина, гладкомышечного актина, Melan-A, HMB-45. Индекс пролиферативной активности Ki-67 – 90 %.

После амбулаторного диагностического этапа проведена видеоассистированная резекция альвеолярного отростка левой верхней челюсти, части твердого и мягкого неба в пределах здоровых тканей. Послеоперационный период протекал без осложнений.

На 6-е сутки после операции при помощи стандартных слепочных ложек сняты оттиски верхней и нижней челюстей. Изготовлен временный акриловый протез-обтуратор, разделяющий полости рта и носа, восполняющий утраченный объем твердых тканей челюсти, а также верхний зубной ряд слева (рис. 3).

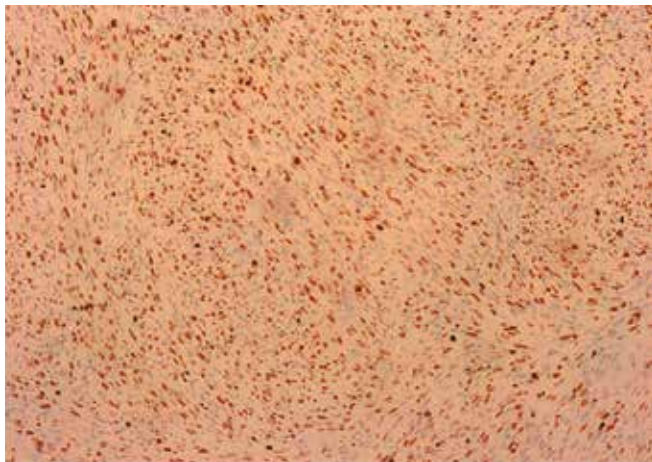


Рис. 7. Иммуногистохимическое исследование операционного материала. Индекс пролиферативной активности Ki-67 – 90 %. ×200

Fig. 7. Immunohistochemical examination of the surgical specimen. Ki-67 index is 90 %. ×200

При морфологическом исследовании операционного материала были получены следующие результаты (рис. 4–8): злокачественная мезенхимальная опухоль из веретенообразных клеток, формирующих длинные поперечно-и косопересекающиеся пучки; ядра клеток вытянутые, остроконечные; множественные фигуры митозов; прорастание в скелетные мышцы, малые слюнные железы и губчатую костную ткань верхней челюсти. Края резекции интактны. Учитывая данные предыдущего морфологического и иммуногистохимического исследования, с большей долей вероятности можно диагностировать злокачественную опухоль из оболочек периферических нервов III степени злокачественности по системе FNCLCC (Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre Le Cancer, Национальная федерация онкологических центров Франции) (гистологическое строение опухоли – 2 балла, не-

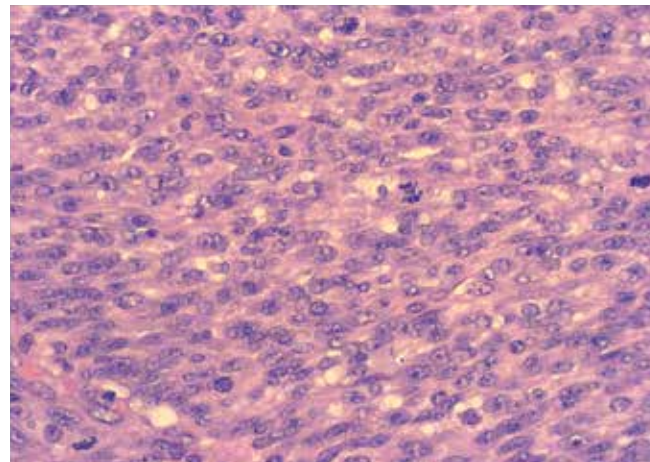


Рис. 8. Гистологическое исследование операционного материала. Рост злокачественной опухоли оболочек периферических нервов. Многочисленные фигуры митоза. Окраска гематоксилином и эозином. ×400

Fig. 8. Histological examination of the surgical specimen. Growth of a malignant peripheral nerve sheath tumor. Multiple mitotic figures. Hematoxylin and eosin staining. ×400

крозы – 1 балл, митотические фигуры в 10 полях зрения при большом увеличении – 3 балла, всего 6 баллов).

Заключение

Злокачественные новообразования из периферических нервов головы и шеи, хотя и встречаются редко, должны рассматриваться в ходе дифференциальной диагностики у взрослых больных с односторонней бессимптомной медленно растущей опухолью лицевого черепа. Необходимо гистологическое и иммуногистохимическое исследование новообразования на этапе диагностики. Как основной метод лечения рассматривается хирургическое вмешательство, которое обеспечивает хорошие отдаленные результаты.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kandasamy S., Nathan R.S., John R.R. Neurilemmoma of maxillary alveolus: a rare case report and review of literature. *J Pharm Bioallied Sci* 2017;9(Suppl 1):S285–8. DOI: 10.4103/jpbs.JPBS_114_17.
2. Perkins D., Stiharu T.I., Swift J.Q. et al. Intraosseous schwannoma of the jaws: an updated review of the literature and report of 2 new cases affecting the mandible. *J Oral Maxillofac Surg* 2018;76(6):1226–47. DOI: 10.1016/j.joms.2017.12.017.
3. Ansari I., Ansari A., Graison A.A. et al. Head and neck schwannomas: a surgical challenge – a series of 5 cases. *Case Rep Otolaryngol* 2018;2018:4074905. DOI: 10.1155/2018/4074905.
4. Kumar S., Sayoo C. Sinonasal schwannoma: a rare sinonasal neoplasm. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 2017;69(3):425–7. DOI: 10.1007/s12070-017-1125-2.
5. Барышев В.В., Андреев В.Г., Акки Э.Д. и др. Солитарные фиброзные опухоли головы и шеи. Обзор проблемы. *Сибирский онкологический журнал* 2016;15(1):67–72. [Baryshev V.V., Andreev V.G., Akki J.D. et al. Solitary fibrous tumors of the head and neck. Review. *Sibirsky onkologicheskyy zhurnal = Siberian Journal of Oncology* 2016;15(1):67–72. (In Russ.)]. DOI: 10.21294/1814-4861-2016-15-1-67-72.
6. Ching H.H., Spinner A.G., Reeve N.H., Wang R.C. A novel technique to identify the nerve of origin in head and neck schwannomas. *J Laryngol Otol* 2018;132(5):452–6. DOI: 10.1017/S0022215118000567.
7. Nguyen T., Duong C., Sheppard J.P. et al. Hypo-fractionated stereotactic radiotherapy of five fractions with linear accelerator for vestibular schwannomas: a systematic review and meta-analysis. *Clin Neurol Neurosurg* 2018;166:116–23. DOI: 10.1016/j.clineuro.2018.01.005.
8. Барышев В.В., Андреев В.Г., Попучиев В.В., Ежов С.В. Современные аспекты изучения респираторного папилломатоза. Часть II. Лечение. *Сибирский онкологический журнал* 2010;(1):68–72. [Baryshev V.V., Andreev V.G., Popuchiev V.V., Yezhov S.V. Modern aspects of studying respiratory papillomatosis. Part II. Treatment. *Sibirsky onkologicheskyy zhurnal = Siberian Journal of Oncology* 2010;(1):68–72. (In Russ.)].

Вклад авторов

В.В. Барышев: предоперационная диагностика, планирование и проведение операции, написание текста статьи;
Ф.Е. Севрюков: хирургическое лечение пациента, написание текста статьи;
В.В. Полькин: написание текста статьи, окончательная редакция;
Е.А. Ханеня: гистологическое исследование операционного материала, подготовка микрофотографий для публикации;
Т.А. Агабабян: проведение предоперационной компьютерной томографии, подготовка иллюстраций;
М.Ю. Фомин: изготовление индивидуального зубного протеза, проведение реконструктивного этапа операции;
Н.К. Силантьева: проведение предоперационной компьютерной томографии, подготовка иллюстраций, описание данных диагностики;
Н.Ю. Двинских: гистологическое исследование операционного материала, подготовка микрофотографий для публикации, описание данных гистологического исследования;
Э.Д. Акки, В.А. Панкратов: изготовление стереолитографической модели лицевого черепа для планирования реконструктивного этапа операции, выполнение реконструктивного этапа операции;
К.В. Барышев: перевод иностранной литературы по теме статьи, обзор литературы по теме статьи.

Authors' contributions

V.V. Baryshev: preoperative diagnosis, planning and execution of the operation, article writing;
F.E. Sevryukov: execution of the operation, article writing;
V.V. Polkin: article writing, final edition;
E.A. Khanenya: performed histological examination of surgical specimens and prepared micro-photographs for the publication;
T.A. Agababayan: spiral computed tomography before surgery, preparation of illustrations;
M.Yu. Fomin: produced an individual dental prosthesis and performed reconstructive step of the surgery;
N.K. Silantieva: spiral computed tomography before surgery, preparation of illustrations, described spiral computed tomography findings;
N.Yu. Dvinskikh: performed histological examination of surgical specimens and prepared micro-photographs for the publication, described histological findings;
E.D. Akki, V.A. Pankratov: produced a stereolithographic model of the facial skull to plan the reconstructive stage of the surgery, reconstructive step of the surgery;
K.V. Baryshev: translated foreign literature, reviewing of publications of the article's theme.

ORCID авторов/ORCID of authors

В.В. Барышев/V.V. Baryshev: <https://orcid.org/0000-0002-0086-6889>
Ф.Е. Севрюков/F.E. Sevryukov: <https://orcid.org/0000-0002-9756-6275>
В.В. Полькин/V.V. Polkin: <https://orcid.org/0000-0003-0857-321X>
Е.А. Ханеня/E.A. Khanenya: <https://orcid.org/0000-0003-2430-890X>
Т.А. Агабабян/T.A. Agababayan: <https://orcid.org/0000-0002-9971-3451>
М.Ю. Фомин/M.Yu. Fomin: <https://orcid.org/0000-0002-5341-1191>
Н.К. Силантьева/N.K. Silantieva: <https://orcid.org/0000-0001-5574-0565>
Н.Ю. Двинских/N.Yu. Dvinskikh: <https://orcid.org/0000-0002-4335-973X>
Э.Д. Акки/E.D. Akki: <https://orcid.org/0000-0001-5404-4680>
В.А. Панкратов/V.A. Pankratov: <https://orcid.org/0000-0002-5679-4992>
К.В. Барышев/K.V. Baryshev: <https://orcid.org/0000-0003-0927-430X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Informed consent. The patient gave written informed consent to the publication of his data.

Статья поступила: 22.07.2019. **Принята к публикации:** 10.09.2019.

Article submitted: 22.07.2019. **Accepted for publication:** 10.09.2019.

Солитарный метастаз светлоклеточного варианта почечно-клеточного рака в щитовидной железе

Ф.Е. Севрюков¹, П.А. Исаев¹, В.С. Медведев¹, А.А. Ильин¹, В.В. Польшкин¹,
Ю.А. Панасейкин¹, Д.Н. Дербугов¹, Е.В. Жаворонкова¹, С.А. Иванов¹, А.Д. Каприн²

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

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

Контакты: Павел Анатольевич Исаев isaev@mrrc.obninsk.ru

Представлен клинический случай солитарного метастаза светлоклеточного варианта почечно-клеточного рака в щитовидной железе. Первоначально считалось, что новообразование щитовидной железы имеет доброкачественный характер: при обследовании были выявлены признаки, характерные для этого вида патологии. После операции на щитовидной железе иммуногистохимическое исследование тканей удаленной опухоли позволило верифицировать диагноз.

Ключевые слова: солитарный метастаз, светлоклеточный вариант почечно-клеточного рака, фолликулярные неоплазии щитовидной железы

Для цитирования: Севрюков Ф.Е., Исаев П.А., Медведев В.С. и др. Солитарный метастаз светлоклеточного варианта почечно-клеточного рака в щитовидной железе. Опухоли головы и шеи 2019;9(3):77–82.

DOI: 10.17650/2222-1468-2019-9-3-77-82

Solitary metastasis of the clear cell variant of renal cell carcinoma into the thyroid gland

F.E. Sevrukov¹, P.A. Isaev¹, V.S. Medvedev¹, A.A. Ilyin¹, V.V. Polkin¹, Yu.A. Panaseikin¹, D.N. Derbugov¹,
E.V. Zhavoronkova¹, S.A. Ivanov¹, A.D. Kaprin²

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

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

Clinical case of solitary metastasis of the clear cell variant of renal cell carcinoma into the thyroid gland was analyzed. The thyroid mass was initially considered to be benign. The diagnostic showed signs similar to thyroid follicular neoplasia. The patient was operated on. The thyroid tumor was finally diagnosed as metastasis from clear cell variant of renal cell carcinoma.

Key words: solitary metastasis, clear cell variant of renal cell carcinoma, follicular thyroid neoplasia

For citation: Sevrukov F.E., Isaev P.A., Medvedev V.S. et al. Solitary metastasis of the clear cell variant of renal cell carcinoma into the thyroid gland. Oukhohli golovy i shei = Head and Neck Tumors 2019;9(3):77–82. (In Russ.).

Введение

Метастазы злокачественных новообразований различных локализаций и различного морфогенеза, выявляемые в щитовидной железе, представляют научный и практический интерес ввиду их чрезвычайной редкости. По данным А.У. Chung и соавт., на их долю приходится 1,4–3,0 % всех случаев опухолевых поражений щитовидной железы [1]. Наиболее часто (до 33 %) метастатическое поражение щитовидной железы происходит при светлоклеточном варианте почечно-клеточного рака, реже — при раке молочной железы (до 16 %),

пищевода (9 %) и матки (до 7 %). В отечественной литературе имеется описание случаев метастазирования почечно-клеточного рака в поджелудочную железу (2,1 %) [2].

Первое упоминание в научной литературе о метастазе рака почки в щитовидной железе относится к 1891 г. [3]. После этого опубликовано около 100 сообщений о подобных случаях [4].

Пути метастазирования почечно-клеточного рака в щитовидную железу до конца не изучены. Известно, что у 20–30 % пациентов с почечно-клеточным раком

на момент установления диагноза уже имеются метастазы. Наиболее часто органами-мишенями светлоклеточного варианта почечно-клеточного рака становятся легкие – в 45,2 % случаев, кости – в 29,5 %, лимфатические узлы – в 21,8 %, печень – в 20,3 %, надпочечники – в 8,9 % и головной мозг – в 8,1 % [5].

Правильная диагностика этих казуистических вариантов течения данной формы рака крайне сложна; с момента проведения нефрэктомии до выявления метастазов в щитовидной железе обычно проходит от 60 до 113 мес. Таким образом, спустя довольно длительное время после хирургического лечения у больных диагностируют очаговую патологию щитовидной железы как единичный твердый гипоехогенный узел овальной формы с четко очерченными гладкими или волнистыми краями, богатой васкуляризацией, наличием множественных внутрисосудистых тромбов [6, 7]. При цитологическом исследовании картина более всего соответствует фолликулярной опухоли щитовидной железы [8]. Вместе с тем I. Iesalnieks и соавт. сообщают о достаточно высокой частоте правильной дооперационной диагностики отдаленных метастазов почечно-клеточного рака – 21 (60 %) из 35 наблюдений [9].

Прогноз при метастазах светлоклеточного варианта почечно-клеточного рака весьма неблагоприятный, а 2-летняя выживаемость варьирует от 10 до 20 % [10, 11]. Ввиду этого многие исследователи считают необходимым применение агрессивной тактики лечения почечно-клеточного рака. В частности, G. Gravis и соавт. указывают, что хирургическое лечение единичных отдаленных метастазов и последующая системная лекарственная терапия ингибиторами опухолевого роста у больных с генерализованным течением рака позволяют повысить общую выживаемость [12]. Эти данные подтверждаются работами J. Vedke и соавт. [13] и A.Z. Thomas и соавт. [14], а также крупными рандомизированными контролируемые исследованиями, в которых продемонстрировано статистически значимое повышение выживаемости без прогрессирования в группе пациентов, перенесших циторедуктивную нефрэктомию и в последующем системную лекарственную терапию ингибиторами опухолевого роста, по сравнению с ее уровнем в группе больных, прошедших только системную лекарственную терапию ингибиторами опухолевого роста [15, 16].

Таким образом, единичные метастазы светлоклеточного варианта почечно-клеточного рака в щитовидной железе следует удалять хирургическим путем. В случае поражения одной доли щитовидной железы операцией выбора должна быть гемитиреоидэктомия, с учетом целесообразности последующей радиойодтерапии, что и демонстрирует описанный ниже клинический случай.

Клиническое наблюдение

Пациент А., 56 лет, в 2013 г., за 5 лет до обращения в клинику Медицинского радиологического научного центра

им. А.Ф. Цыба, перенес левостороннюю нефрэктомию по поводу светлоклеточного варианта почечно-клеточного рака (pT1N0M0, I стадия), которая была выполнена в онкологическом центре по месту жительства. Гистологическое заключение: ткань почки с инкапсулированным почечно-клеточным раком, светлоклеточный вариант, III градация по Fuhrman, G₃ по системе ISUP, с некрозами, очагами рабдоидной дифференцировки и инвазивным ростом в прилежащую ткань почки. Фрагменты жировой клетчатки, лимфатические узлы и фрагмент стенки мочееточника – без признаков опухолевого роста (рис. 1).

Пациент находился на диспансерном учете у онколога. В сентябре 2018 г. обнаружил деформацию шеи справа, с этого же времени зарегистрировано постоянное повышение температуры тела до 37,1–38,0 °С. При ультразвуковом исследовании шеи выявлено резкое увеличение правой доли щитовидной железы, которая тотально замещена узловым образованием солидной структуры и пониженной эхоплотности размерами 7 × 4 × 4 см с волнистыми четкими локально неровными контурами (рис. 2).

Левая доля железы не увеличена, ее структура сохранена. В перешейке имелись участки снижения эхоплотности неправильной формы. Лимфатические узлы шеи не изменены.

Выполнена пункционная биопсия образования правой доли щитовидной железы. В готовых цитологических препаратах, представленных пациентом, обнаружены признаки фолликулярной опухоли щитовидной железы из клеток Гюртле, IV категория по системе Bethesda (2017).

В клинике Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба была выполнена повторная пункционная биопсия образования. В материале выявлены

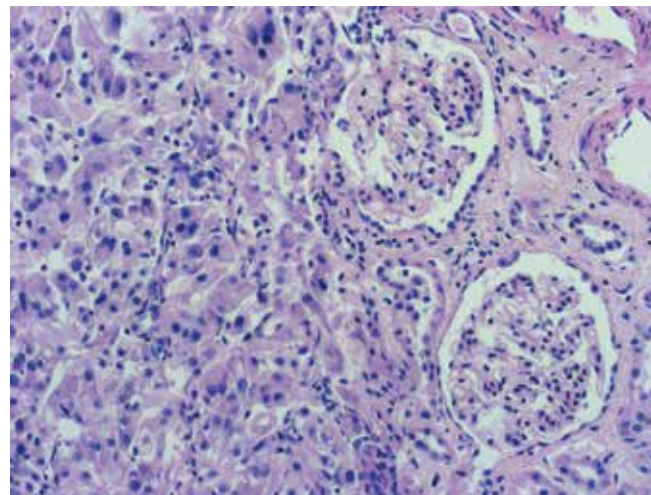


Рис. 1. Гистологическое исследование ткани удаленной почки. Почечно-клеточный рак. Окраска гематоксилином и эозином. ×200

Fig. 1. Histological examination of tissue from the removed kidney. Renal cell carcinoma. Hematoxylin and eosin staining. ×200



Рис. 2. Ультразвуковое исследование образования правой доли щитовидной железы

Fig. 2. Ultrasonography of the tumor in the right lobe of the thyroid gland

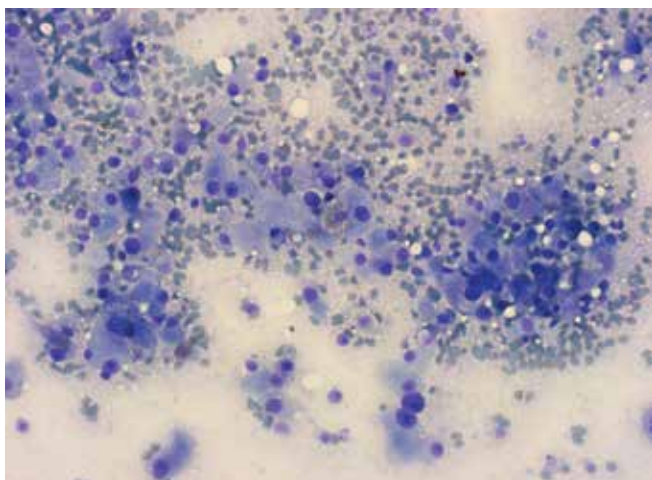


Рис. 3. Цитологическое исследование. Многочисленные разрозненно лежащие опухолевые клетки с крупной оксифильной цитоплазмой с гипертрофированными ядрышками. Окраска по Маю-Грюнвальду. $\times 200$

Fig. 3. Cytological examination. Numerous scattered tumor cells with large oxyphilic cytoplasm and enlarged nucleoli. May-Grünwald staining. $\times 200$

многочисленные преимущественно разрозненно лежащие опухолевые клетки с крупной оксифильной цитоплазмой с гипертрофированными ядрышками (рис. 3). По данным признакам однозначно судить о характере процесса (опухоль щитовидной железы из клеток Гюртле? другое?), не представлялось возможным. Рекомендовано гистологическое исследование.

Проведена гемитиреоидэктомия справа, селективная шейная диссекция справа (VI уровень). Линейный разрез

кожи шеи длиной 8 см произвели на 2 см выше яремной вырезки грудины. Отделили подлежащие мягкие ткани. Короткие мышцы шеи развели в стороны. Правая доля щитовидной железы была увеличена, деформирована и практически полностью замещена плотным опухолевидным образованием размерами $7 \times 4 \times 4$ см. Отмечено расширение и извитость сосудов. Левая доля не увеличена, однородна. Лимфатические узлы не изменены. При мобилизации правой доли щитовидной железы наблюдалась повышенная кровоточивость вследствие прорезания лигатурами сосудов, в просветах последних виднелись опухолевые массы. При мобилизации перешейка щитовидной железы какие-либо особенности не отмечены. Правую долю щитовидной железы и перешеек удалили единым блоком. Проследили ход возвратного гортанного нерва до входа в гортань, паращитовидные железы сохранены. Срочная интраоперационная морфологическая диагностика не уточнила информацию о характере патологического процесса. Далее мобилизовали и удалили клетчатку шеи справа (VI уровень). Осуществили остановку кровотечения, рану ушили послойно, наложили косметический шов на кожу. Послеоперационный период протекал без осложнений. Рана зажила первичным натяжением. Шов снят на 7-е сутки.

Макроскопическое описание препарата: узел в щитовидной железе округлой формы, эластической консистенции, на разрезе бело-желтого цвета с участками некроза (рис. 4).

По данным Н. Weiti и соавт., метастаз рака почки в щитовидной железе нельзя принять за какую-либо первичную опухоль щитовидной железы [17, 18]. Он имеет

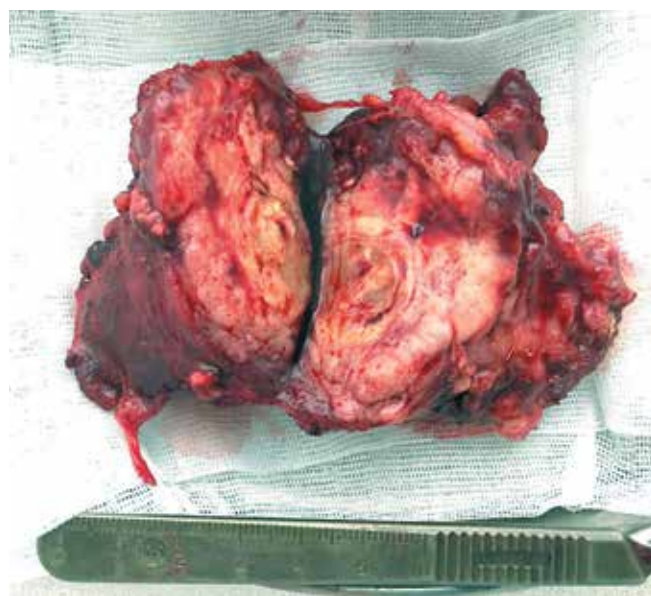


Рис. 4. Макропрепарат метастаза светлоклеточного варианта почечно-клеточного рака в щитовидной железе

Fig. 4. Gross specimen of clear-cell renal-cell carcinoma metastasis in the thyroid gland

желтовато-оранжевую окраску, дольчатое строение и содержит мелкие изолированные кисты. При микроскопическом исследовании возникают трудности в дифференцировании его и первичного тиреоидного светлоклеточного рака или аденомы щитовидной железы, а также рака околощитовидных желез из светлых клеток, что требует проведения иммуногистохимического исследования.

Гистологическое исследование позволило заподозрить метастаз светлоклеточного варианта почечно-клеточного рака: после парафиновой проводки установлено, что доля щитовидной железы субтотально замещена опухолью солидно-трабекулярного строения из светлых и эозинофильных крупных клеток с полиморфными ядрами и наличием ядрышек, а также клеток типа «инородных тел», наблюдались очаги некроза и кровоизлияний (рис. 5).

При иммуногистохимическом исследовании в клетках опухоли выявлена выраженная диффузная мембранная экспрессия CD10 (рис. 6), слабая очаговая мембранная экспрессия CAIX, не выявлена экспрессия RCC, TTF-1 (рис. 7). Иммуногистохимическое заключение: метастаз светлоклеточного варианта почечно-клеточного рака.

Обсуждение

В представленном наблюдении изолированный метастаз светлоклеточного варианта почечно-клеточного рака в щитовидной железе был выявлен через 60 мес после нефрэктомии. При этом клиническая картина была более характерна для доброкачественного новообразования щитовидной железы. Аналогичные данные о неспецифичности и бедности проявлений метастазов светлоклеточного варианта почечно-клеточного рака в щитовидной железе приводят многие исследователи.

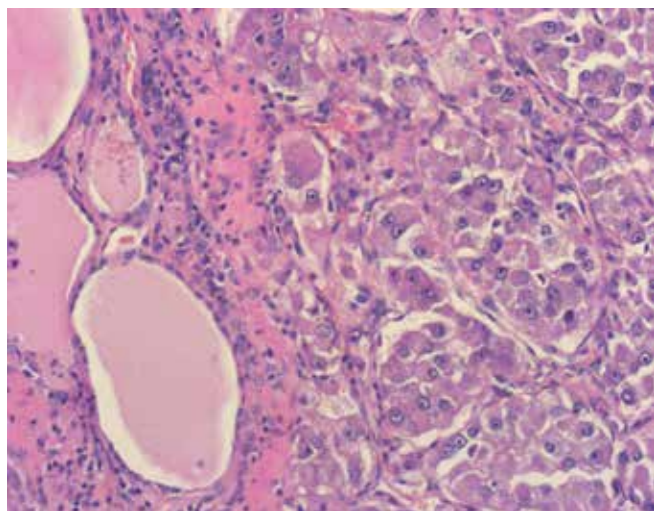


Рис. 5. Гистологическое исследование. Метастаз светлоклеточного варианта почечно-клеточного рака. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 200$

Fig. 5. Histological examination. Clear-cell renal-cell carcinoma metastasis. Hematoxylin and eosin staining. $\times 200$

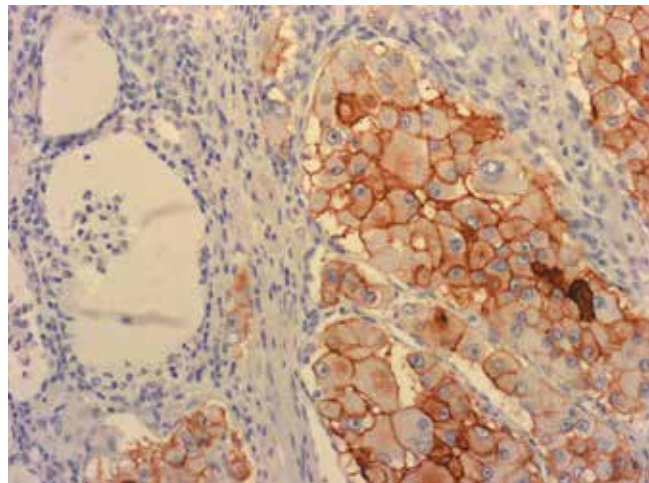


Рис. 6. Иммуногистохимическое исследование. Мембранная экспрессия CD10. $\times 200$

Fig. 6. Immunohistochemical examination. Membrane expression of CD10. $\times 200$

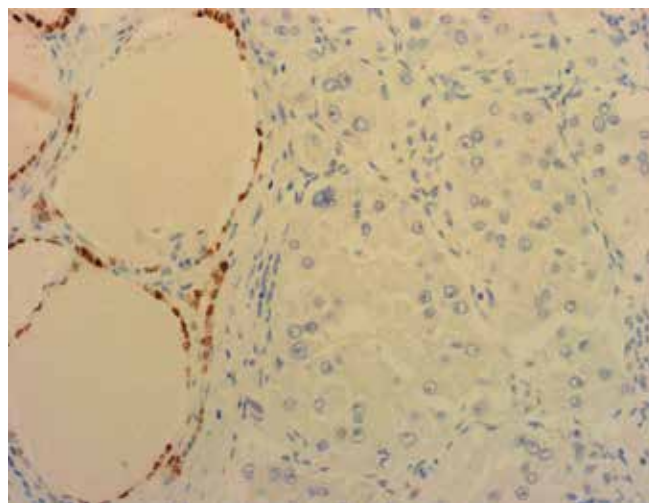


Рис. 7. Иммуногистохимическое исследование. Отсутствие экспрессии TTF-1. $\times 200$

Fig. 7. Immunohistochemical examination. No TTF-1 expression. $\times 200$

При эхографическом исследовании на фоне неизменной паренхимы щитовидной железы было выявлено образование сниженной эхоплотности с четкими контурами. Представленные ультразвуковые характеристики неопределенны: аналогично выглядит фолликулярная опухоль щитовидной железы, что не позволило провести корректную дифференциальную диагностику.

O. Song и соавт. указывают, что при дуплексном сканировании метастаз светлоклеточного варианта почечно-клеточного рака всегда выглядит гипervasкуляризированным и при его небольших размерах визуализируются многочисленные интранодулярные сосуды с кровотоком низкорезистентного спектра [7].

При макроскопическом исследовании метастаз светлоклеточного варианта почечно-клеточного рака в щитовидной железе имеет вид незначительно возвышающегося над поверхностью железы плотного узла беловато-желтоватого цвета с участками некроза. Сосуды паратрахеальной клетчатки были заполнены опухолевыми тромбами и прорезались при лигировании, что создавало трудности при остановке кровотечения. Описывая подобные проблемы, М. Yamauchi и соавт. рекомендуют как можно раньше проводить хирургическое лечение изолированного метастаза светлоклеточного варианта почечно-клеточного рака в щитовидной железе [19].

В раннем и отсроченном послеоперационном периоде осложнений не возникло. Экспресс-заключение не позволило установить характер опухоли: в замороженном срезе опухоль имела солидное строение, состояла из крупных клеток с оксифильной цитоплазмой, но судить о гистогенезе опухоли по замороженному срезу не представлялось возможным. Лишь при гистологическом исследовании был заподозрен метастаз светлоклеточного варианта почечно-клеточного рака: доля щитовидной железы была почти полностью замещена опухолью трабекулярного и солидного строения из светлых и эозинофильных крупных клеток с полиморфными ядрами с хорошо заметными ядрышками, с очагами некроза, кровоизлияний, фиброза, с прорастанием за пределы капсулы железы в прилежащую жировую клетчатку. В кровеносных сосудах выявлены опухолевые эмболы. Два лимфатических узла, прилежащие к доле щитовидной железы, и два лимфатических узла из жировой клетчатки не имели признаков опухолевого роста. Данная морфологическая картина с учетом клинических данных могла соответствовать метастазу светлоклеточного варианта почечно-клеточного

рака (IV градация по Fuhrman). Для уточнения гистогенеза опухоли проведено иммуногистохимическое исследование, которое позволило установить окончательный диагноз.

Описанный случай метастазирования светлоклеточного варианта почечно-клеточного рака в щитовидную железу весьма схож с аналогичными наблюдениями М. Rizzo и соавт. [8] и М. Yamauchi и соавт. [19]. Для них типична поздняя диагностика изолированных метастазов в щитовидной железе. Патологию выявляют случайно — как правило, при возникновении деформации шеи либо в ходе эхографического исследования шеи во время планового контрольного обследования после нефрэктомии. При дифференциальной диагностике необходимо исключить первичные опухоли щитовидной железы, в первую очередь фолликулярные неоплазии, что затруднительно ввиду крайне схожей симптоматики.

Заключение

При наличии анамнестических данных о нефрэктомии по поводу светлоклеточного варианта почечно-клеточного рака, эхографической картине гиперваскулярного образования щитовидной железы, обнаружении внутрисосудистых эмболов при дуплексном сканировании, цитологической картине опухоли щитовидной железы можно заподозрить метастаз светлоклеточного варианта почечно-клеточного рака в щитовидной железе. Иммуногистохимическое исследование позволяет верифицировать диагноз. Хирургическое лечение изолированного резектабельного метастаза светлоклеточного варианта почечно-клеточного рака в щитовидной железе является обязательным, поскольку ассоциировано с высокой 5-летней выживаемостью [15, 16].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Chung A.Y., Tran T.B., Brumund K.T. et al. Metastases to the thyroid: a review of the literature from the last decade. *Thyroid* 2012;22(3):258–68. DOI: 10.1089/thy.2010.0154.
2. Кригер А.Г., Пакина О.В., Кочатков А.В. и др. Метастазы почечно-клеточного рака в поджелудочную железу. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова* 2012;(9):26–31. [Kriger A.G., Paklina O.V., Kochatkov A.V. et al. The metastatic invasion of pancreas by renal cancer. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova = Pirogov Russian Journal of Surgery* 2012;(9):26–31. (In Russ.)].
3. Leva J. Zur Lehre qes Morbus Addisonii. *Arch Part Anat* 1891;125(1):35–74.
4. Пинский С.Б., Калинин А.П., Белобородов В.А., Дворниченко В.В. Редкие опухоли и заболевания щитовидной железы. Иркутск, 1999. 208 с. [Pinsky S.B., Kalinin A.P., Beloborodov V.A., Dvornichenko V.V. Rare tumors and diseases of the thyroid gland. Irkutsk, 1999. 208 p. (In Russ.)].
5. Bianchi M., Sun M., Jeldres C. et al. Distribution of metastatic sites in renal cell carcinoma: a population-based analysis. *Ann Oncol* 2012;23(4):973–80. DOI: 10.1093/annonc/mdr362.
6. Kobayashi K., Hirokawa M., Yabuta T. et al. Metastatic carcinoma to the thyroid gland from renal cell carcinoma: role of ultrasonography in preoperative diagnosis. *Thyroid Res* 2015;8:4. DOI: 10.1186/s13044-015-0016-4.
7. Song O., Koo J.S., Kwak J.Y. et al. Metastatic renal cell carcinoma in the thyroid gland: ultrasonographic features and the diagnostic role of core needle biopsy. *Ultrasonography* 2017;36(3):252–9. DOI: 10.14366/usc.16037.
8. Rizzo M., Rossi R.T., Bonaffini O. et al. Thyroid metastasis of clear cell renal carcinoma: report of a case. *Diagn Cytopathol* 2009;37(10):759–62. DOI: 10.1002/dc.21117.
9. Iesalnieks I., Machens A., Bures C. et al. Local recurrence in the neck and survival after thyroidectomy for metastatic renal cell carcinoma. *Ann Surg Oncol*

- 2015;22(6):1798–805.
DOI: 10.1245/s10434-014-4266-5.
10. Motzer R.J., Bacik J., Schwartz L.H. et al. Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2004;22(3):454–63. DOI: 10.1200/JCO.2004.06.132.
11. Vogl U., Zehetgruber H., Dominkus M. et al. Prognostic factors in metastatic renal cell carcinoma: metastasectomy as independent prognostic variable. *Br J Cancer* 2006;95(6):691–8. DOI: 10.1038/sj.bjc.6603327.
12. Gravis G., Chanez B., Derosa L. et al. Effect of glandular metastases on overall survival of patients with metastatic clear cell renal cell carcinoma in the anti-angiogenic therapy era. *Urol Oncol* 2016;34(4):167.e17–23. DOI: 10.1016/j.urolonc.2015.10.015.
13. Bedke J., Gauler T., Grünwald V. et al. Systemic therapy in metastatic renal cell carcinoma. *World J Urol* 2017;35(2):179–88. DOI: 10.1007/s00345-016-1868-5.
14. Thomas A.Z., Adibi M., Borregales L.D. et al. Cytoreductive surgery in the era of targeted molecular therapy. *Transl Androl Urol* 2015;4(3):301–9. DOI: 10.3978/j.issn.2223-4683.2015.04.09.
15. Abel E.J., Wood C.G. Cytoreductive nephrectomy for metastatic RCC in the era of targeted therapy. *Nat Rev Urol* 2009;6(7):375–83. DOI: 10.1038/nrurol.2009.102.
16. Dabestani S., Marconi L., Hofmann F. et al. Local treatments for metastases of renal cell carcinoma: a systematic review. *Lancet Oncol* 2014;15(12):e549–61. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70235-9.
17. Weiti H., Chevalley J. Coitres jaune safran. Metastases dans la thyroïde des hypernefomes. *Pres Med* 1966;74(50):2595–8.
18. Horowitz J.J., Fajardo M., Callahan L.D., Yang R. Clear cell carcinoma of the thyroid. *Int Surg* 1966;45(4):429–39.
19. Yamauchi M., Kai K., Shibamiya N. et al. Didactic surgical experience of thyroid metastasis from renal cell carcinoma: a case report. *World J Clin Cases* 2018;6(15):1018–23. DOI: 10.12998/wjcc.v6.i15.1018.

Вклад авторов

Ф.Е. Севрюков, П.А. Исаев: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи;
В.С. Медведев, А.А. Ильин, В.В. Полькин, Ю.А. Панасейкин, Д.Н. Дербугов, Е.В. Жаворонкова: научное консультирование и научное редактирование статьи;
С.А. Иванов, А.Д. Каприн: разработка дизайна исследования.

Authors' contributions

F.E. Sevrukov, P.A. Isaev: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing;
V.S. Medvedev, A.A. Ilyin, V.V. Polkin, Yu.A. Panaseikin, D.N. Derbugov, E.V. Zhavoronkova: scientific consulting and scientific editing of the article;
S.A. Ivanov, A.D. Kaprin: developing of the research design.

ORCID авторов/ORCID of authors

Ф.Е. Севрюков/F.E. Sevrukov: <https://orcid.org/0000-0002-9756-6275>
П.А. Исаев/P.A. Isaev: <https://orcid.org/0000-0003-1583-0106>
А.А. Ильин/A.A. Ilyin: <https://orcid.org/0000-0002-6581-633X>
В.В. Полькин/V.V. Polkin: <https://orcid.org/0000-0003-0857-321X>
С.А. Иванов/S.A. Ivanov: <https://orcid.org/0000-0001-7689-6032>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Informed consent. The patient gave written informed consent to the publication of his data.

Статья поступила: 05.08.2019. Принята к публикации: 19.09.2019.

Article submitted: 05.08.2019. Accepted for publication: 19.09.2019.

Поражение лимфатических узлов шеи с контралатеральной стороны после лечения рака языка с отсутствием клинических признаков метастазов в лимфатических узлах шеи (клинический случай)

З.А.-Г. Раджабова¹, М.А. Котов¹, С.Н. Новиков¹, П.И. Крживицкий¹, О.И. Пономарева¹,
Е.В. Костромина¹, В.А. Кушнарев¹, А.С. Артемьева¹, М.А. Раджабова²

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

²ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России; Россия, 194044 Санкт-Петербург,
ул. Академика Лебедева, 6

Контакты: Замира Ахмед-Гаджиевна Раджабова radzat@mail.ru

Цель работы – представить клинический случай прогрессирования рака языка (метастазирования в контралатеральные лимфатические узлы шеи) после комбинированного лечения и продемонстрировать важность получения данных об индивидуальных особенностях лимфатического оттока от первичной опухоли языка.

Клиническое наблюдение. Изучены клинические, лабораторные, радиологические и патоморфологические данные пациентки 50 лет с диагнозом плоскоклеточного рака свободной части языка (не ассоциированного с вирусом папилломы человека) и отсутствием клинических признаков метастазов в лимфатических узлах шеи (сT2N0M0).

Проведены 2 курса полихимиотерапии (по схеме цисплатин + 5-фторурацил) с достижением частичного регресса, затем гемиглоссэктомия, ипсилатеральная селективная шейная лимфодиссекция и адъювантная терапия (конформная дистанционная лучевая терапия в сочетании с химиотерапией). Через 9 мес после окончания лечения выявлены метастазы в лимфатических узлах шеи с контралатеральной стороны, которые накапливали радиофармпрепарат при однофотонной эмиссионной компьютерной томографии перед началом лечения.

Заключение. Описанный клинический случай показывает важность изучения особенностей лимфатического оттока от первичной опухоли языка в регионарные лимфатические узлы, поскольку это позволяет скорректировать план оперативного лечения (лимфодиссекции) у пациентов с плоскоклеточным раком свободной части языка.

Ключевые слова: рак языка, селективная шейная лимфодиссекция, однофотонная эмиссионная компьютерная томография, метастазы

Для цитирования: Раджабова З.А.-Г., Котов М.А., Новиков С.Н. и др. Поражение лимфатических узлов шеи с контралатеральной стороны после лечения рака языка с отсутствием клинических признаков метастазов в лимфатических узлах шеи (клинический случай). Опухоли головы и шеи 2019;9(3):83–8.

DOI: 10.17650/2222-1468-2019-9-3-83-88

A lesion of contralateral neck lymph nodes in oral tongue cancer with clinically negative neck lymph nodes (clinical case)

Z.A.-G. Radzhabova¹, M.A. Kotov¹, S.N. Novikov¹, P.I. Krzhivizhki¹, O.I. Ponomareva¹, E.V. Kostromina¹,
V.A. Kushnarev¹, A.S. Artemieva¹, M.A. Radzhabova²

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

²S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia; 6 Akademika Lebedeva St., Saint Petersburg 194044, Russia

The objective is to present a clinical case of combined treatment of cancer of the tongue and its progression to the contralateral lymph nodes of the neck using data on individual lymphatic outflow from the primary tumor of the tongue.

Clinical case. Clinical, laboratory, radiological and pathomorphological data of a 50-year-old patient with a diagnosis of squamous human papillomavirus-negative cancer of the free part of the tongue and clinically negative lymph nodes of the neck with cT2N0M0. The patient underwent radical surgical treatment in the amount of hemiglossectomy and ipsilateral selective cervical lymphadenectomy after two courses of polychemotherapy according to the cisplatin + 5-fluorouracil regimen with partial regression and adjuvant treatment in the amount of conformal remote radiation therapy combined with chemotherapy. 9 months after the end of treatment, progression to the lymph nodes of the neck of the contralateral side was revealed, which accumulated a radiopharmaceutical before treatment.

Conclusion. The described clinical case shows the importance of studying the lymphatic outflow from the primary tumor of the tongue to the regional lymph nodes in order to plan surgical treatment on the regional lymphatic collector in patients with squamous cell carcinoma of the free part of the tongue.

Key words: oral tongue cancer, selective neck dissection, single-photon emission computed tomography, metastases

For citation: Radzhabova Z.A.-G., Kotov M.A., Novikov S.N. et al. A lesion of contralateral neck lymph nodes in oral tongue cancer with clinically negative neck lymph nodes (clinical case). *Opukholi golovy i shei* = Head and Neck Tumors 2019;9(3):83–8. (In Russ.).

Введение

В настоящее время вопрос о хирургической тактике в отношении регионарных лимфатических узлов (ЛУ) шеи при отсутствии признаков их клинического поражения у пациентов с плоскоклеточным раком полости рта ранних стадий (T1–2) продолжает обсуждаться в научной литературе [1, 2], а актуальные клинические рекомендации оставляют за практикующими хирургами право выбора вмешательства (биопсии сигнального ЛУ или селективной шейной лимфодиссекции) [3–7].

Исследование путей лимфооттока от первичной опухоли полости рта с использованием радиофармпрепаратов позволяет определять объем шейной лимфодиссекции индивидуально для каждого пациента, а также прогнозировать лимфогенное метастазирование при динамическом наблюдении [8].

Мы представляем клинический случай плоскоклеточного рака свободной части языка, при котором первоначально отсутствовали клинические признаки метастатического поражения ЛУ шеи и наблюдался двухсторонний лимфоотток от опухоли, а через 6 мес после завершения лечения было выявлено прогрессирование заболевания — метастазы в ЛУ шеи с контралатеральной стороны.

Клиническое наблюдение

Пациентка, 50 лет, европейского происхождения, впервые обратилась за медицинской помощью к стоматологу в феврале 2015 г. в связи с появлением опухоли на нижнебоковой поверхности правой половины свободной части языка. В июне 2015 г. выполнена эксцизионная биопсия опухоли, по данным которой верифицирован умеренно-дифференцированный плоскоклеточный ороговевающий рак. По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) с внутривенным контрастированием (июль 2015 г.), размер опухоли составил 15 × 14 × 23 мм, минимальное расстояние от медиального края опухоли до язычной перегородки — 6 мм. Признаки инвазии в мышцы дна полости рта отсутствовали. По данным ультразвукового исследования и МРТ (рис. 1) метастатического поражения ЛУ шеи не выявлено. Установлена клиническая стадия cT2N0M0 по классификации TNM Американского объединенного комитета по изучению рака (American Joint Committee on Cancer) 7-го пересмотра.

С целью изучения путей лимфатического оттока от опухоли правой нижнебоковой поверхности языка выполнена перитуморальная подслизистая инъекция в 4 точках (на 3, 6, 9, 12 часах условного циферблата) радиоколлоида ^{99m}Tc и затем проведена однофотонная эмиссионная компьютерная томография. Определен билатеральный тип лимфооттока от новообразования правой половины языка — накопление радиофармпрепарата в 2 неувеличенных ЛУ IIa уровня справа и слева и 1 ЛУ III уровня слева (рис. 2).

С 20.07.2015 по 31.08.2015 проведены 2 курса полихимиотерапии цисплатином (100 мг/м²) и 5-фторурацилом (1000 мг/м²) с интервалом 28 дней.

По данным МРТ мягких тканей шеи с внутривенным контрастированием (сентябрь 2015 г.), достигнут частичный регресс первичной опухоли в соответствии



Рис. 1. Магнитно-резонансная томография головы (с внутривенным контрастированием, T1-взвешенное изображение, аксиальная плоскость) пациентки с плоскоклеточным раком свободной части языка перед началом специализированного лечения. Метастазов в лимфатических узлах шеи не выявлено

Fig. 1. Contrast-enhanced magnetic resonance image of the head (T1-weighted; axial view) of a patient with squamous cell carcinoma of the tongue before the initiation of specialized treatment. No metastases in the cervical lymph nodes

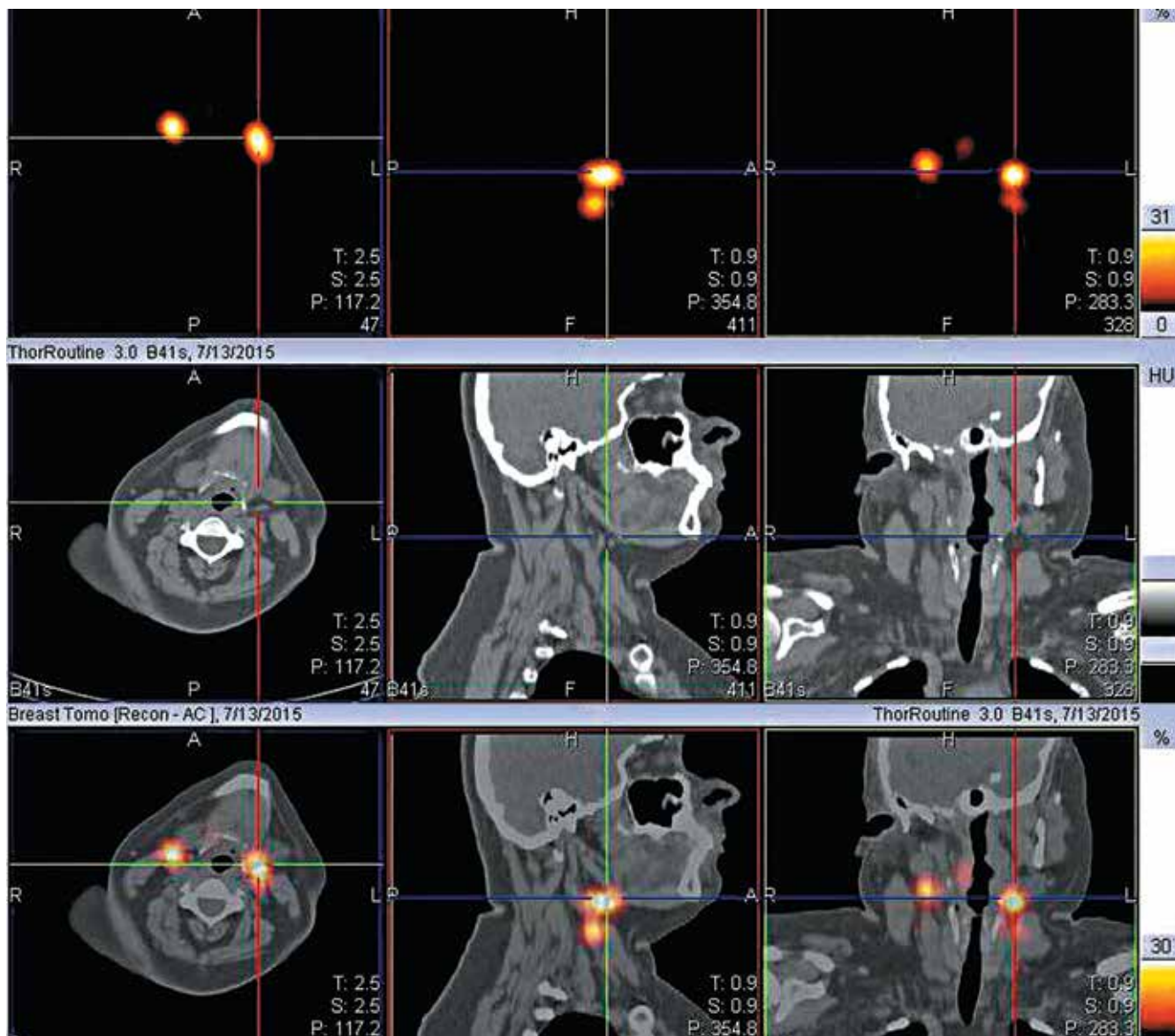


Рис. 2. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография головы и шеи пациентки с плоскоклеточным раком свободной части языка. Картирование сигнальных лимфатических узлов

Fig. 2. Single photon emission computed tomography image of the head and neck of a patient with squamous cell carcinoma of the tongue. Mapping of sentinel lymph nodes

с критериями оценки ответа солидных опухолей RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) – уменьшение размеров до $8 \times 7 \times 13$ мм (рис. 3).

Оперативное лечение выполнено 31.10.2015 в объеме правосторонней гемиглосэктомии и правосторонней селективной шейной лимфаденэктомии с удалением ЛУ Ia–III групп.

По данным патоморфологического исследования операционного материала верифицирован диагноз плоскоклеточной ороговевающей карциномы языка (0,7 см в наибольшем измерении), признаки опухоли в краях резекции не обнаружены (R0), метастазы в исследованных ЛУ также отсутствовали (рис. 4). Патоморфологическая

стадия по классификации TNM 7-го пересмотра – pT1N0. Результаты иммуногистохимического исследования: Ki-67 – 5 %, p16 – 0 %; p53 – 16 %; PD-L – 41 %.

В период с ноября 2015 г. по январь 2016 г. пациентка прошла курс адъювантной дистанционной конформной лучевой терапии (на линейном ускорителе Novalis TX). Проведено облучение области языка и регионарных ЛУ с обеих сторон (в режиме 5/2 с разовой дозой 2 Гр, суммарная доза составила 60 Гр) в комбинации с 2 курсами полихимиотерапии цисплатином (75 мг/м^2) и 5-фторурацилом (750 мг/м^2) с интервалом 21 день.

После завершения адъювантной лучевой терапии с химиотерапией в одновременном режиме контрольные



Рис. 3. Магнитно-резонансная томография головы (с внутривенным контрастированием, T2-взвешенное изображение, аксиальная плоскость) пациентки с плоскоклеточным раком свободной части языка после неoadъювантной полихимиотерапии. Частичный регресс опухоли
Fig. 3. Contrast-enhanced magnetic resonance image of the head (T2-weighted; axial view) of a patient with squamous cell carcinoma of the tongue after neoadjuvant polychemotherapy. Partial tumor regression



Рис. 5. Контрольная магнитно-резонансная томография мягких тканей шеи (с внутривенным контрастированием, T2-взвешенное изображение, аксиальная плоскость) в июне 2016 г. Метастатическое поражение лимфатических узлов шеи слева
Fig. 5. Follow-up contrast-enhanced magnetic resonance image of the soft tissues of the neck (T2-weighted; axial view) performed in June 2016. Metastatic lesions in the left cervical lymph nodes

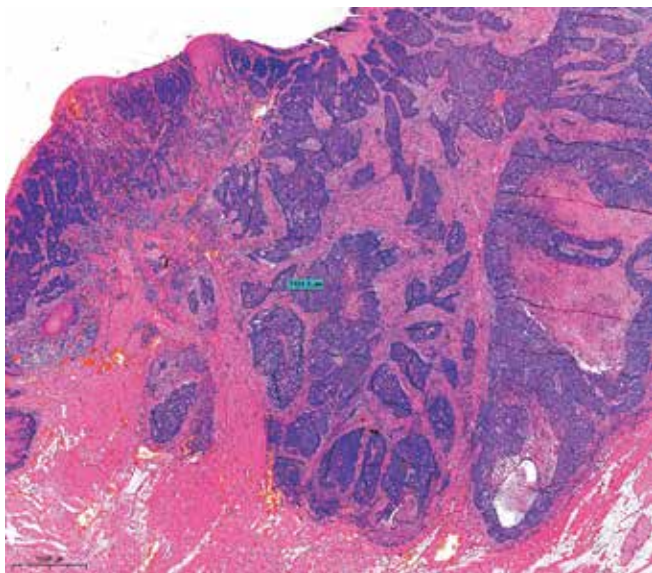


Рис. 4. Патоморфологическое исследование микропрепарата опухоли свободной части языка. Глубина инвазии опухоли – 7 мм. Окраска гематоксилином и эозином. ×40
Fig. 4. Pathomorphological examination of the tumor section (tongue carcinoma). The depth of tumor invasion is 7 mm. Hematoxylin and eosin staining. ×40

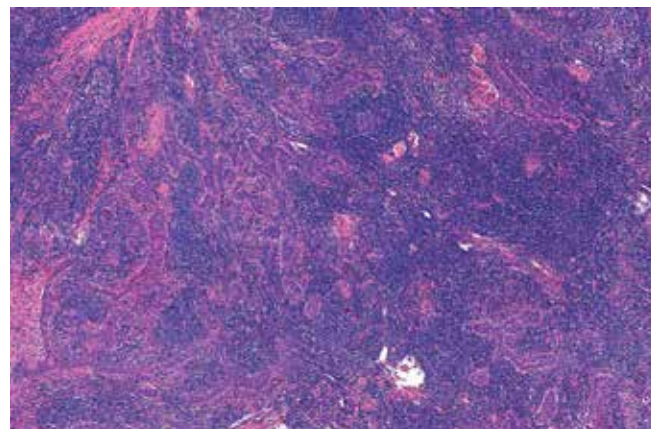


Рис. 6. Патоморфологическое исследование микропрепарата лимфатического узла шеи с метастазом плоскоклеточного рака. Окраска гематоксилином и эозином. ×40
Fig. 6. Pathomorphological examination of the lymph node affected by metastasis from squamous cell carcinoma. Hematoxylin and eosin staining. ×40

обследования проводились 1 раз в 3 мес. Они включали МРТ мягких тканей шеи с внутривенным контрастированием и ультразвуковое исследование мягких тканей шеи с компрессионной эластографией.

При очередном визите в июне 2016 г. по данным МРТ мягких тканей шеи с внутривенным контрастированием (рис. 5) и ультразвукового исследования мягких тканей шеи было выявлено метастатическое поражение ЛУ Па уровня слева (рис. 5). В июле 2016 г. выполнена шейная лимфаденэктомия слева (на уровне Ia–Vb).

По данным патоморфологического исследования операционного материала установлено метастатическое поражение ЛУ Па уровня слева (рис. 6).



Рис. 7. Контрольная магнитно-резонансная томография шеи (с внутривенным контрастированием, T2-взвешенное изображение, аксиальная плоскость) через 20 мес после радикальной шейной лимфодиссекции слева. Стрелками обозначены зоны послеоперационных рубцов

Fig. 7. Follow-up contrast-enhanced magnetic resonance image of the neck (T2-weighted; axial view) 20 months following left-sided radical cervical lymph node dissection. Arrows indicate the areas of postoperative scars

В марте 2019 г. проведено контрольное обследование, признаки местного рецидива и метастатического поражения регионарных ЛУ отсутствовали (рис. 7).

Заключение

Описанный клинический случай демонстрирует важность исследования путей лимфатического оттока от первичной опухоли языка в регионарные ЛУ. Это позволяет более точно планировать оперативное вмешательство на регионарном лимфатическом коллекторе у пациентов с плоскоклеточным раком свободной части языка. У пациентки прогрессирование заболевания — метастазирование опухоли в ЛУ на контралатеральной стороне — наблюдалось через 6 мес после завершения химиолучевой терапии в адьювантном режиме, при этом метастатическое поражение ЛУ морфологически подтверждено на том же уровне, на котором происходило накопление радиофармпрепарата.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Alkureishi L.W., Burak Z., Alvarez J.A. et al. Joint practice guidelines for radionuclide lymphoscintigraphy for sentinel node localization in oral/oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2009;16(11):3190–210. DOI: 10.1245/s10434-009-0726-8.
- Schilling C., Stoeckli S.J., Vigili M.G. et al. Surgical consensus guidelines on sentinel node biopsy (SNB) in patients with oral cancer. *Head Neck* 2019;41(8):2655–64. DOI: 10.1002/hed.25739.
- D’Cruz A.K., Vaish R., Kapre N. et al. Elective versus therapeutic neck dissection in node-negative oral cancer. *N Engl J Med* 2015;373(6):521–9. DOI: 10.1056/NEJMoa1506007.
- Fan S.F., Zeng Z.Y., Peng H.W. et al. Sentinel lymph node biopsy versus elective neck dissection in patients with cT1–2N0 oral tongue squamous cell carcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2014;117(2):186–90. DOI: 10.1016/j.oooo.2013.09.012.
- Flach G.B., Bloemena E., Klop W.M. et al. Sentinel lymph node biopsy in clinically N0 T1–T2 staged oral cancer: the Dutch multicenter trial. *Oral Oncol* 2014;50(10):1020–4. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2014.07.020.
- Hassan O., Taha M., El Mehairy H. Sentinel lymph node biopsy versus elective neck dissection in evaluation of cN0 neck in patients with oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. Systematic review and meta-analysis study. *Egypt J Ear Nose Throat Allied Sci* 2015;16(1):25–34.
- Schilling C., Stoeckli S.J., Haerle S.K. et al. Sentinel European Node Trial (SENT): 3-year results of sentinel node biopsy in oral cancer. *Eur J Cancer* 2015; 51(18):2777–84. DOI: 10.1016/j.ejca.2015.08.023.
- Канаев С.В., Новиков С.Н., Крживицкий П.И. и др. Применение ОФЭКТ-КТ для визуализации сигнальных лимфатических узлов и путей лимфооттока у больных раком языка. *Вопросы онкологии* 2019;65(2):250–5. [Kanaev S.V., Novikov S.N., Krzhivitskiy P.I. et al. SPECT-CT visualization of sentinel lymph nodes and lymph flow from tongue cancer. *Voprosy onkologii = Problems in Oncology* 2019;65(2):250–5. (In Russ.).]

Вклад авторов

З.А.-Г. Раджабова, М.А. Котов: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста статьи;
С.Н. Новиков: выполнение однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, проведение лучевой терапии;
П.И. Крживицкий: выполнение однофотонной эмиссионной компьютерной томографии;
О.И. Пономарева: выполнение магнитно-резонансной томографии;
Е.В. Костромина: выполнение ультразвукового исследования;
В.А. Кушнарев, А.С. Артемьева: выполнение патоморфологического исследования;
М.А. Раджабова: обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

Z.A.-G. Radzhabova, M.A. Kotov: reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data, article writing;
S.N. Novikov: single-photon emission computed tomography, radiation therapy;
P.I. Krzhivitskiy: single-photon emission computed tomography;
O.I. Ponomareva: magnetic resonance imaging;
E.V. Kostromina: ultrasound examination;

V.A. Kushnarev, A.S. Artemieva: pathomorphological examination;
M.A. Radzhabova: reviewing of publications of the article's theme.

ORCID авторов/ORCID of authors

З.А.-Г. Раджабова/Z.A.-G. Radzhabova: <https://orcid.org/0000-0002-6895-0497>

М.А. Котов/M.A. Kotov: <https://orcid.org/0000-0002-2586-1240>

С.Н. Новиков/S.N. Novikov: <https://orcid.org/0000-0002-7185-1967>

П.И. Крживицкий/P.I. Krzhivizchki: <https://orcid.org/0000-0002-6864-6348>

О.И. Пономарева/O.I. Ponomareva: <https://orcid.org/0000-0002-7004-9630>

В.А. Кушнарeв/V.A. Kushnarev: <https://orcid.org/0000-0003-4608-934>

А.С. Артемьева/A.S. Artemieva: <https://orcid.org/0000-0002-2948-397X>

М.А. Раджабова/M.A. Radzhabova: <https://orcid.org/0000-0001-7490-4019>

Е.В. Костромина/E.V. Kostromina: <https://orcid.org/0000-0002-4245-687X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Informed consent. The patient gave written informed consent to the publication of his data.

Статья поступила: 09.09.2019. **Принята к публикации:** 18.10.2019.

Article submitted: 09.09.2019. **Accepted for publication:** 18.10.2019.

Мукоэпидермоидная карцинома твердого неба у 9-летней девочки (клинический случай)

К.А. Золотарев¹, А.М. Мудунов², Р.В. Шишков², В.Г. Поляков², Ю.В. Алымов², В.Ю. Ивашков², Н.С. Бабкин¹

¹ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России; Россия, 119991 Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Константин Александрович Золотарев zolotarev31@mail.ru

Цель работы – на клиническом примере продемонстрировать признаки мукоэпидермоидной карциномы малых слюнных желез у пациентов детского возраста.

Клиническое наблюдение. В августе 2017 г. у девочки 9 лет появилось образование на правой половине твердого неба. Обратились к врачу-стоматологу по месту жительства, который поставил диагноз абсцесса в области твердого неба, вскрыл и дренировал предполагаемый «гнойник», назначил антибактериальную терапию. Через 3,5 мес (в декабре 2017 г.) в той же зоне вновь появилась гиперемия и утолщение слизистой оболочки. При повторном обращении к врачу-стоматологу пациент был направлен в отделение челюстно-лицевой хирургии, где 23.01.2018 было выполнено удаление образования твердого неба. По данным планового гистологического исследования диагностирована высокодифференцированная опухоль твердого неба. Пациентка была направлена на консультацию в Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина, где выполнен пересмотр гистологических препаратов: фрагмента слизистой оболочки твердого неба, покрытой плоским эпителием, с ростом низкодифференцированного мукоэпидермоидного рака (из малых слюнных желез твердого неба). С целью исключения продолженного роста опухоли была проведена биопсия послеоперационного рубца длиной 3 мм и образования твердого неба диаметром 1 мм. При гистологическом исследовании биоптатов опухолевые клетки не были обнаружены (материал представлял собой фиброзную ткань). Несмотря на результаты биопсии, с учетом анамнеза, результатов пересмотра гистологических препаратов, ввиду редкости и высокой агрессивности опухоли, плохого прогноза при возможном рецидиве заболевания, а также с учетом отсутствия признаков регионарных и отдаленных метастазов консилиум принял решение о необходимости повторного оперативного вмешательства. В хирургическом отделении №1 Научно-исследовательского института детской онкологии и гематологии Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина 13.03.2018 была выполнена резекция твердого неба с пластикой дефекта перемещенным кожно-мышечным лоскутом на сосудистой ножке.

Заключение. Мукоэпидермоидный рак малых слюнных желез твердого неба у детей и подростков может проявляться наличием медленно растущей безболезненной опухоли бледно-голубого цвета. Для правильной постановки клинического и морфологического диагноза необходимо проведение биопсии образования, в дальнейшем рекомендуется удаление опухоли с резекцией твердого неба ввиду высокого риска распространения опухоли в толще кости.

Ключевые слова: мукоэпидермоидная карцинома, опухоли малых слюнных желез, дети, твердое небо, хирургическое лечение

Для цитирования: Золотарев К.А., Мудунов А.М., Шишков Р.В. и др. Мукоэпидермоидная карцинома твердого неба у 9-летней девочки (клинический случай). Опухоли головы и шеи 2019;9(3):89–96.

DOI: 10.17650/2222-1468-2019-9-3-89-96

Mucoepidermoid carcinoma of the hard palate in a 9-year-old girl (clinical case)

K.A. Zolotarev¹, A.M. Mudunov², R.V. Shishkov², V.G. Polyakov², Yu.V. Alymov², V.Yu. Ivashkov², N.S. Babkin¹

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; Bld. 4, 2 Bol'shaya Pirogovskaya St., Moscow 119991, Russia;

²N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

The objective of the work is to demonstrate the signs of mucoepidermoid carcinoma of the minor salivary glands in pediatric patients on a clinical example.

Clinical case. In August 2017, a girl of 9 years old appeared in the area of the right half of the hard palate. The dentist at the place of residence diagnosed an abscess in the area of the hard palate, performed the lancing and drainage of the "abscess", prescribed antibiotic therapy. After 3.5 months (in December 2017), hyperemia and an increase in the volume of the mucous membrane reappeared in the same zone. Reapplied to the dentist. The girl was sent to the Oral and Maxillofacial Surgery Department, where the hard palate formation was removed on 23.01.2018; according to histological examination a highly differentiated tumor of the hard palate was diagnosed. The girl was sent

for a consultation to the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, where histological preparations were reviewed: a fragment of the mucous membrane of the hard palate covered with squamous epithelium, with the growth of low-grade mucoepidermoid cancer (from the minor salivary glands of the hard palate). A biopsy of the postoperative scar 3 mm long and of the formation of a hard palate 1 mm in diameter was performed; during histological examination of the biopsy material tumor cells were not detected (the material was represented by fibrous tissue). Despite the biopsy results, taking into account the medical history, the results of a review of histological preparations, the rarity and high aggressiveness of the tumor, poor prognosis for relapse, lack of data for regional and distant metastases, at the concilium it was accepted the decision to conduct repeated surgery. In the Surgical Department No. 1 of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology on 13.03.2018 a resection of the hard palate was performed with plastic surgery of the defect with a mixed skin-muscle flap on the vascular pedicle.

Conclusion. Mucoepidermoid cancer of the minor salivary glands of the hard palate in children and adolescents can be manifested by the presence of a slowly growing, painless, pale blue tumor. For a correct clinical and morphological diagnosis, a biopsy of the tumor is necessary, further the removal of the tumor is recommended with resection of the hard palate, in view of the high risk of tumor spreading in the thickness of the bone.

Key words: mucoepidermoid carcinoma, minor salivary gland tumors, children, hard palate, surgery

For citation: Zolotarev K.A., Mudunov A.M., Shishkov R.V. et al. Mucoepidermoid carcinoma of the hard palate in a 9-year-old girl (clinical case). *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2019;9(3):89–96. (In Russ.).

Введение

Опухоли малых слюнных желез — очень редкие заболевания: они составляют около 15 % всех случаев опухолей слюнных желез [1, 2] и 1,0–5,5 % всех случаев опухолей челюстно-лицевой области у детей и подростков [3–5]. На долю мукоэпидермоидных карцином (МЭК) приходится 50 % случаев злокачественных новообразований малых слюнных желез [6–8].

У детей и подростков злокачественные опухоли малых слюнных желез отличаются значительно большей агрессивностью и худшим прогнозом по сравнению со злокачественными опухолями больших слюнных желез.

Ввиду редкости злокачественных опухолей малых слюнных желез у детей и подростков в научной литературе насчитывается всего около 50 задокументированных случаев. В связи с этим мы представляем собственное клиническое наблюдение ребенка препубертатного возраста с МЭК малых слюнных желез.

Клиническое наблюдение

Пациентка, 9 лет. Из анамнеза заболевания известно, что в августе 2017 г. у девочки на твердом небе появился очаг гиперемии и безболезненное образование бледно-голубого цвета. Родители девочки обратились к врачу-стоматологу по месту жительства, который поставил диагноз абсцесса в области твердого неба справа, медиальнее ранее удаленного 1-го моляра (6-го зуба). Основываясь на первоначальном диагнозе небного абсцесса длительностью 1 нед, врач-стоматолог вскрыл предполагаемый «гнойник», установил дренажи, назначил антибактериальную терапию. Следует отметить, что гнойное отделяемое получено не было.

Через 3,5 мес у девочки вновь возникла гиперемия, утолщение слизистой оболочки (локализация процесса была прежней). Пациентка была направлена в отделение челюстно-лицевой хирургии, где 23.01.2018 было прове-

дено удаление образования твердого неба — расширенная биопсия под местной анестезией (протокол операции не был представлен при переводе в наше лечебное учреждение). Результаты гистологического исследования удаленной опухоли свидетельствовали о высокодифференцированной опухоли твердого неба. Пациентка была направлена на консультацию в Научно-исследовательский институт детской онкологии и гематологии Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина с целью определения дальнейшей тактики лечения.

При первичном осмотре в задних отделах твердого неба справа в проекции 1-го моляра наблюдалась красновато-фиолетовая, бледная по краям опухоль плотноэластической консистенции размерами 18 × 13 мм (рис. 1).



Рис. 1. Мукоэпидермоидная карцинома малых слюнных желез у ребенка препубертатного возраста. Первичный очаг с локализацией на слизистой оболочке твердого неба

Fig. 1. Mucoepidermoid carcinoma of minor salivary glands in an adolescent. The primary focus is located on the hard palate mucosa

При пересмотре гистологических препаратов диагноз был верифицирован и вынесено заключение: фрагмент слизистой оболочки твердого неба, покрытой плоским эпителием, с ростом низкодифференцированного мукоэпидермоидного рака (из малых слюнных желез твердого неба).

С целью исключения продолжающегося роста опухоли была выполнена биопсия послеоперационного рубца длиной 3 мм и образования твердого неба диаметром 1 мм. При гистологическом исследовании биоптатов наличие остаточной опухоли в области резекции не подтвердилось. Биопсийный материал представлял собой исключительно фиброзную ткань.

Несмотря на то что низкодифференцированный мукоэпидермоидный рак у детей препубертатного возраста чаще характеризуется низкой злокачественностью, нельзя было исключить дальнейшее агрессивное течение, которое может привести к костной инвазии опухоли и даже к появлению отдаленных метастазов в костях.

При магнитно-резонансной томографии (МРТ) головы и шеи и радиоизотопном исследовании скелета не выявлено признаков поражения лимфатических узлов и отдаленного метастазирования. Изменения в области оперативного вмешательства в большей степени соответствовали грануляционной ткани и остаточному воспалению. Однако на этом фоне нельзя было полностью исключить наличие остаточной опухоли с инфильтрацией небной кости (рис. 2).

Несмотря на результаты повторной биопсии, свидетельствующие об отсутствии признаков остаточной опухоли, с учетом данных анамнеза, результатов пересмотра гистологических препаратов опухоли, удаленной по месту жительства (которые подтвердили диагноз редкой у детей опухоли малых слюнных желез), результатов комплексного обследования (при котором не выявлено признаков регионарных и отдаленных метастазов), а также ввиду высокой агрессивности опухоли (у взрослых

данная опухоль нередко поражает костную ткань верхней челюсти и может метастазировать в кости, т. е. давать отдаленные метастазы) было принято решение о проведении хирургического вмешательства в объеме резекции твердого неба с пластикой дефекта перемещенным переднебоковым бедренным кожно-мышечным лоскутом на сосудистой ножке.

В ходе операции была визуализирована патологическая ткань диаметром около 2 см в области 2-го премоляра. Удалили 1-й и 2-й премоляры. С помощью монополярного коагулятора, отступя 1 см от видимой границы опухоли, рассекли слизистую оболочку полости рта, далее с помощью кусачек Листона и Люэра выполнили резекцию твердого неба и альвеолярного отростка верхней челюсти справа от 1-го премоляра (рис. 3). Затем произвели разрез в подбородочной области справа, выделили лицевую артерию, сформировали канал через мягкие ткани в полость рта. Согласно нанесенной разметке с учетом объема дефекта в полости рта на передней поверхности правого бедра выкроили кожно-мышечный лоскут размерами 5 × 7 см с включением нисходящей ветви латеральной артерии и вены, огибающей бедренную кость (рис. 4). Трансплантат переместили в область дефекта полости рта и зафиксировали отдельными узловыми швами к краям дефекта (рис. 5). Сосудистую ножку лоскута через канал вывели в подчелюстную область. С помощью операционного микроскопа под 40-кратным оптическим увеличением непрерывными швами наложили анастомозы между сосудистой ножкой лоскута (нисходящей ветвью латеральной артерии, огибающей бедренную кость) и лицевой артерией, между комитантной веной и общей лицевой веной (рис. 6). Отмечена жизнеспособность лоскута и адекватный кровоток в зоне анастомозов.

При плановом гистологическом исследовании удаленных тканей в подслизистой оболочке среди серозных малых слюнных желез был выявлен очаг низкодифференцированной МЭК размерами 3 × 3 мм (рис. 7а). Обнаружен также очаг

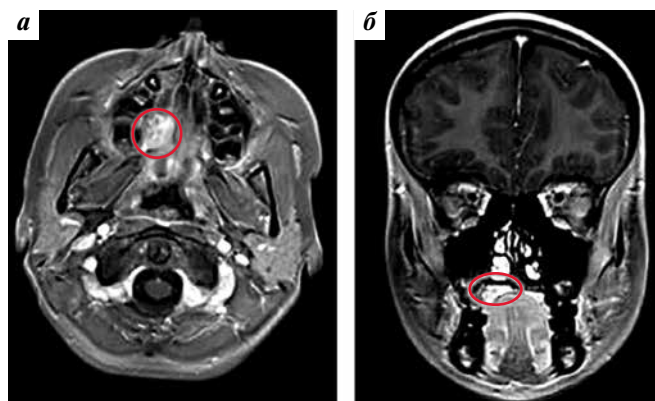


Рис. 2. Магнитно-резонансная томография. Инфильтрация костных структур в аксиальной (а) и фронтальной (б) проекциях

Fig. 2. Axial (a) and frontal (b) magnetic resonance images demonstrating infiltration of bone structures



Рис. 3. Дефект верхней челюсти после резекции твердого неба и альвеолярного отростка справа от 1-го премоляра

Fig. 3. Maxillary defect after the resection of the hard palate and alveolar process right to the first premolar

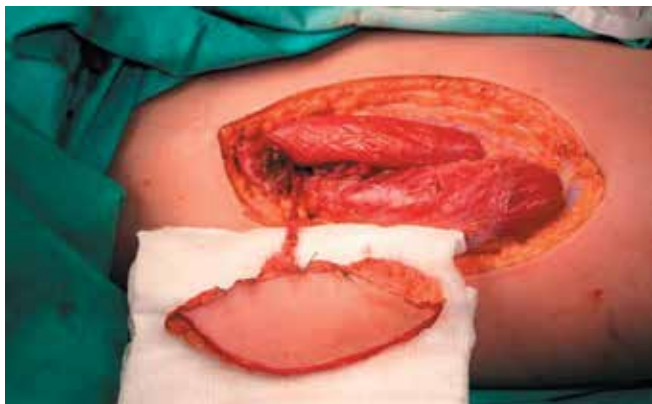


Рис. 4. Кожно-мышечный лоскут с передней поверхности правого бедра размером 5 × 7 см с включением нисходящей ветви латеральной артерии и вены, огибающей бедренную кость

Fig. 4. A 5 × 7 cm skin-muscle flap taken from the anterior surface of the right thigh with the inclusion of the descending branch of the lateral artery and vein encircling the femur



Рис. 5. Кожно-мышечный лоскут уложен на дефект ротовой полости, подшит узловыми швами к краям дефекта

Fig. 5. The skin-muscle flap was used to repair the oral defect with noose sutures along the margins of the defect

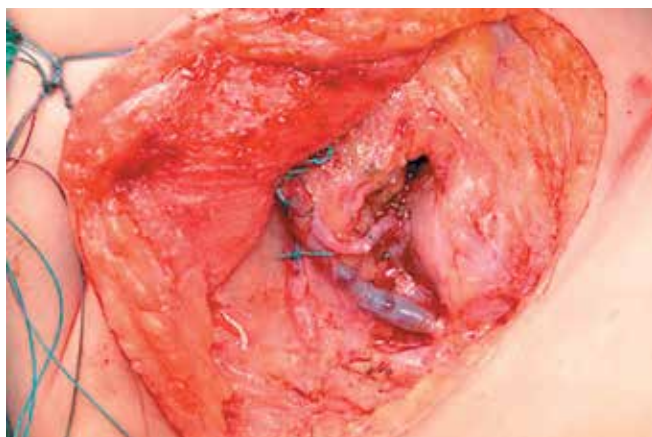


Рис. 6. Сформированные анастомозы между сосудистой ножкой лоскута и лицевой артерией, между комитантной веной и общей лицевой веной

Fig. 6. Formed anastomoses between the vascular pedicle of the flap and the facial artery, between the comitant vein and the common facial vein

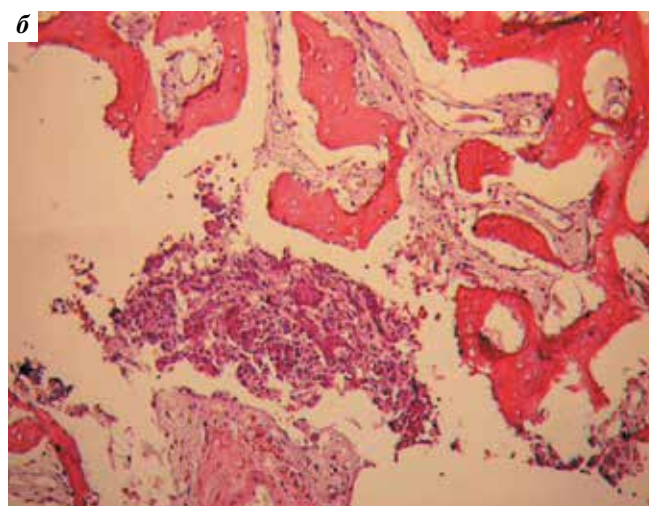
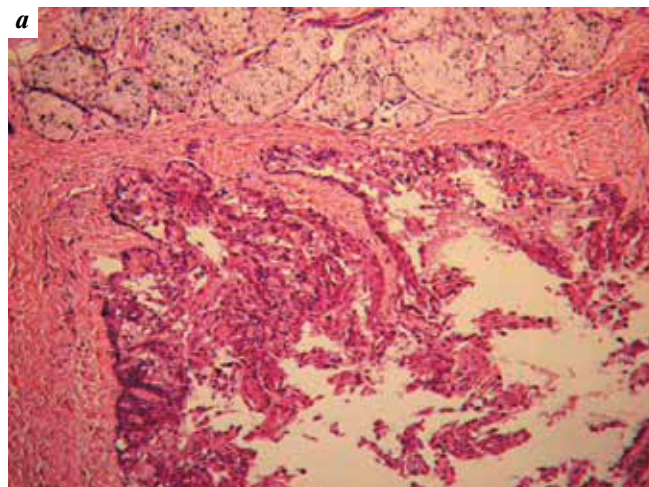


Рис. 7. Гистологическое исследование удаленных тканей. Мукоэпидермоидный рак низкой степени злокачественности: а – узел размером 3 мм среди серозных малых слюнных желез в подслизистой оболочке; б – узел размером 2 мм среди костных балок челюсти. Окраска гематоксилином и эозином. ×100

Fig. 7. Histological examination of the removed tissues. Low-grade mucoepidermoid carcinoma: a – a 3 mm node among serous minor salivary glands in the submucosa; б – a 2 mm node in bone tissue of the jaw. Hematoxylin and eosin staining. ×100

опухоли диаметром 2 мм среди костных балок верхней челюсти (инфильтрация костных структур) (рис. 7б). Расстояние от края опухоли до свободной от опухоли ткани составляло не менее 10 мм. Стадия опухоли была изменена на pT4aN0M0 по классификации TNM 7-го издания [9], резекция R0. В результате иммуногистохимического окрашивания ядерным антигеном Ki-67 установлено, что уровень митоза составляет 10 %, соответственно степень злокачественности карциномы определена как низкая, поэтому адъювантная терапия не назначена.

После операции произошло заживление раны первичным натяжением. Контрольное обследование с применением МРТ через 6 и 12 мес не выявило признаков рецидива.

Обсуждение

Данные научной литературы, которая посвящена опухолям малых слюнных желез у детей и подростков (см. таблицу), однозначно свидетельствуют о том, что карциномы представлены в основном опухолями с низкой злокачественностью. При этом МЭК твердого неба имеют более благоприятный прогноз. Имеется сообщение только об одном рецидиве и одной смерти из 48 случаев МЭК. Описания МЭК малых слюнных желез у детей в возрасте 9 лет или младше крайне редки [3]. Дифференциальная диагностика небной МЭК направлена на исключение широкого спектра одонтогенных и неодонтогенных патологий. При анализе результатов более 2300 биопсий ротовой полости у детей установлено, что наиболее часто встречались воспалительные изменения (21,6 %), кистозные поражения (18,0 %), мукоцеле (13,5 %), а также патология пульпы зуба и пародонта (12,4 %) [10]. Злокачественные неодонтогенные опухоли были обнаружены всего лишь в 1,3 %. Из-за того, что злокачественные и доброкачественные опухоли слюнных желез у детей возникают редко, вероятность их развития врачи иногда просто не учитывают, что значительно задерживает постановку верного диагноза. Кроме того, МЭК и мукоцеле имеют в некоторых случаях схожие клинические признаки: обе опухоли характеризуются низкой степенью злокачественности и выглядят как слизистые кисты или псевдокисты. Обе опухоли могут выглядеть как синевато-фиолетовые образования [5]. G.Y. Yu и соавт. описали более 2800 эпителиальных новообразований слюнных желез, средний срок постановки диагноза у пациентов с доброкачественными опухолями составил 24 мес (от 5 дней до 10 лет), а у пациентов со злокачественными опухолями — 16 мес (от 2 нед до 7 лет) [3]. В нашем случае диагноз МЭК был поставлен быстро, и на основе своего опыта мы рекомендуем начать диагностику с пересмотра гистологических препаратов в случае поражения слизистой оболочки полости рта, при котором отсутствует эффект начальной терапии в течение более чем 14 дней.

Операция при небной МЭК обычно включает широкое местное иссечение тканей и вторичное заживление раны. Если клинические и рентгенографические признаки инвазии опухоли в костную ткань отсутствуют, удаление подлежащей кости, по мнению некоторых исследователей, не является необходимым [12–14]. Действительно, МЭК существенно менее агрессивны, чем, например, плоскоклеточные карциномы, при которых в большинстве случаев наблюдается периостальное поражение ткани зуба. Однако наша точка зрения заключается в том, что удаление злокачественных эпителиальных опухолей всегда должно выполняться во всех 3 измерениях, т. е. с иссечением 10 мм окружающих здоровых тканей, включая подлежащую небную кость, даже при отсутствии явных признаков поражения

костных структур по данным методов визуализации. Необходимость этого подтверждается исследованиями J. Conley, P.P. Tinsley [15], K.D. Olsen и соавт. [16] и др. Если место поражения не было выявлено методами визуализации, то единственным прогностическим фактором считается отрицательный край резекции по данным гистологического исследования [17]. При обоих типах операций, с резекцией кости или без нее, частота излечения достигает почти 100 %. Следовательно, решение о включении кости в объем резецируемых тканей при условии отсутствия признаков инвазии по данным предоперационной диагностики хирург принимает, исходя из личного опыта. В нашем случае решение о резекции кости было принято из-за костного поражения, обнаруженного по данным МРТ, и с учетом мнения специалистов, которые имеют большой опыт лечения подобных опухолей у взрослых пациентов. Послеоперационное гистологическое исследование выявило костную инвазию МЭК.

Мы выполнили закрытие дефекта тканей полости рта перемещенным кожным лоскутом (рис. 8), так как после удаления опухоли образовался большой дефект тканей. Наличие такого незакрытого дефекта в полости рта значительно снизило бы качество жизни пациентки, так как привело бы к появлению гнусавости и забросу жидкости в полость носа во время приема пищи и жидкости.

Проведение лучевой терапии при МЭК у детей не рекомендовано ввиду низкой чувствительности опухоли и негативного влияния данного метода лечения на развитие лицевого скелета [3, 12, 18]. Кроме того, МЭК — наиболее распространенная радиоиндуцированная опухоль слюнных желез у детей после лечения лимфобластного лейкоза, лимфомы, опухоли головного мозга, саркомы, ретинобластомы и гемангиомы [3, 7, 19]. По мнению ряда авторов, лучевая терапия может применяться только у пациентов с сомнительными краями резекции. В таких случаях, по данным Y. Hosokawa и соавт., адьювантная лучевая терапия в суммарной очаговой дозе не более 55 Гр обеспечивает удовлетворительный местный контроль и выживаемость [20]. Мы также полагаем, что лучевая терапия применима только в отдельных случаях в качестве адьювантного метода лечения, но никогда не является альтернативой хирургическому лечению.

Заключение

Злокачественные опухоли малых слюнных желез, включая МЭК, у детей встречаются крайне редко. МЭК локализуется в основном в области твердого и мягкого неба и, как правило, характеризуется низкой или средней злокачественностью. Наибольшей эффективностью обладает хирургическое удаление опухоли с широкими отрицательными краями резекции. Врачам-стоматологам и челюстно-лицевым хи-

Данные научной литературы о карциномах малых слюнных желез у детей и подростков младше 18 лет
Literature data on minor salivary gland carcinomas in children and adolescents <18 years of age

| Публикация Source | Диагноз Diagnosis | Число пациентов, абс. Number of patients, abs. | Возраст Age | Локализация опухоли Tumor location | Степень злокачественности Tumor grade | Средняя длительность наблюдения, лет Mean duration of follow-up, years | Исход Outcome |
|--|--|---|--|---|--|---|---|
| D.E. Perez и соавт. [11] D.E. Perez et al. [11] | МЭК MEC | 9 | 14 лет 14 years | Небо ($n = 7$), щека ($n = 1$), ретромолярная область ($n = 1$) Palate ($n = 7$), cheek ($n = 1$), retromolar area ($n = 1$) | Низкая ($n = 7$), высокая ($n = 2$) Low-grade ($n = 7$), high-grade ($n = 2$) | 8,2 | Нет доказательств заболевания ($n = 8$), летальный исход ($n = 1$) No evidence of disease ($n = 8$), died from disease ($n = 1$) |
| G.Y. Yu и соавт. [3] G.Y. Yu et al. [3] | МЭК MEC | 5 | ≤ 5 лет ($n = 6$), 10–16 лет ($n = 7$) ≤ 5 years ($n = 6$), 10–16 years ($n = 7$) | Небо, щека, верхняя челюсть (более точные данные отсутствуют) Palate, cheek, maxilla (not further specified) | Низкая ($n = 9$), высокая ($n = 4$) Low-grade ($n = 9$), high-grade ($n = 4$) | 8 | Нет данных об исходе Not further specified |
| | Аденокарцинома Adenocarcinoma | 4 | | | | | |
| | Аденоидная кистозная карцинома Adenoid cystic carcinoma | 1 | | | | | |
| | Другие Others | 3 | | | | | |
| J.F. Sacca-mese Jr, R.A. Ord [12] | МЭК MEC | 28 | Дети (возраст не уточнен, $n = 5$), <18 лет ($n = 23$) Children (age is not specified, $n = 5$), <18 years ($n = 23$) | Небо Palate | От низкой до средней (более точные данные отсутствуют) Low- to medium-grade (not further specified) | 4,8 | Нет доказательств заболевания No evidence of disease |
| I. Fonseca и соавт. [4] I. Fonseca et al. [4] | МЭК MEC | 2 | 14 лет 14 years | Мягкое небо Soft palate | Низкий Low-grade | 0,5–5,0 | Нет доказательств заболевания ($n = 1$), рецидив ($n = 1$) No evidence of disease ($n = 1$), recurrence ($n = 1$) |
| P. Ritwik и соавт. [5] P. Ritwik et al. [5] | МЭК MEC | 3 | 14,7 года в среднем Mean age 14.7 years | Твердое небо Hard palate | Низкий Low-grade | 9–21 | Нет доказательств заболевания No evidence of disease |
| Наш случай Our case | МЭК MEC | 1 | 9 лет 9 years | Твердое небо Hard palate | Низкий Low-grade | 1 | Нет доказательств заболевания No evidence of disease |

Примечание. МЭК – мукоэпидермоидная карцинома.

Note. MEC – mucocystic carcinoma.

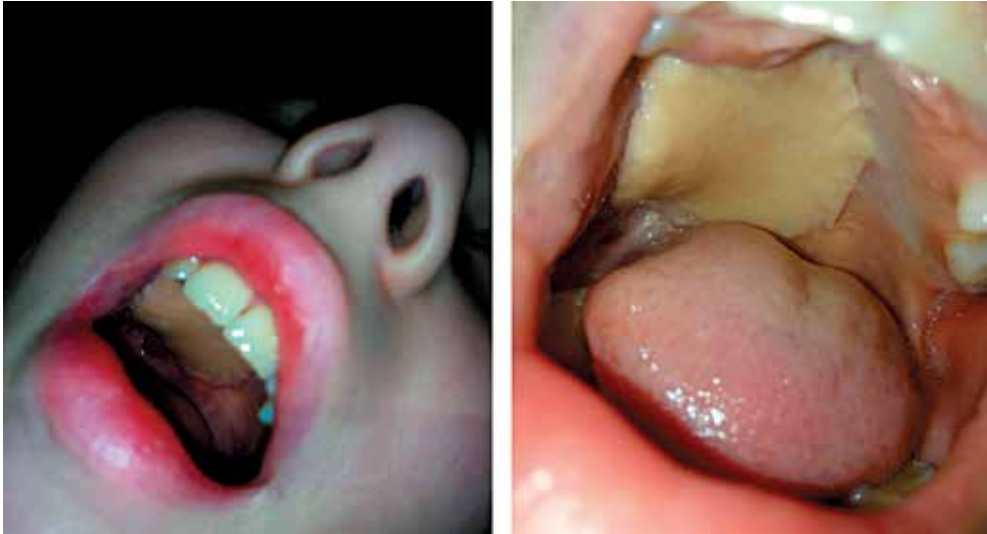


Рис. 8. Состояние через 1 год после хирургического лечения: лоскут в полости рта адаптирован, жизнеспособен и функционален

Fig. 8. One year postoperatively: the flap in the oral cavity is adapted, viable, and functional

руграм следует учитывать МЭК при дифференциальной диагностике в случае безболезненного медленно растущего бледно-голубого образования в области твердого и мягкого неба.

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

- Eveson J.W., Cawson R.A. Tumours of the minor (oropharyngeal) salivary glands: a demographic study of 336 cases. *J Oral Pathol* 1985;14(6):500–9.
- Waldron C.A., el-Mofty S.K., Gnepp D.R. Tumors of the intraoral minor salivary glands: a demographic and histologic study of 426 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1988;66(3):323–33. DOI: 10.1016/0030-4220(88)90240-x.
- Yu G.Y., Li Z.L., Ma D.Q., Zhang Y. Diagnosis and treatment of epithelial salivary gland tumours in children and adolescents. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2002;40(5):389–92.
- Fonseca I., Martins A.G., Soares J. Epithelial salivary gland tumors of children and adolescents in southern Portugal: a clinicopathologic study of twenty-four cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991;72(6):696–701. DOI: 10.1016/0030-4220(91)90014-4.
- Ritwik P., Cordell K.G., Brannon R.B. Minor salivary gland mucoepidermoid carcinoma in children and adolescents: a case series and review of the literature. *J Med Case Rep* 2012;6:182. DOI: 10.1186/1752-1947-6-182.
- Yih W.Y., Kratochvil F.J., Stewart J.C. Intraoral minor salivary gland neoplasms: review of 213 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2005;63(6):805–10. DOI: 10.1016/j.joms.2005.02.021.
- Mehta D., Willging J.P. Pediatric salivary gland lesions. *Semin Pediatr Surg* 2006;15(2):76–84. DOI: 10.1053/j.sempedsurg.2006.02.004.
- Luna M.A., Batsakis J.G., el-Naggar A.K. Salivary gland tumors in children. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1991;100(10):869–71. DOI: 10.1177/000348949110001016.
- TNM: классификация злокачественных опухолей. Под ред. Л.Х. Собина, М.К. Господарович, К. Виттекинда и др. М.: Логосфера, 2011. 275 с. [TNM Classification of Malignant Tumours, 7th edn. Ed. by L.H. Sobin, M.K. Gospodarowicz, Ch. Wittekind et al. Moscow: Logosfera, 2011. 275 p. (In Russ.)].
- Sousa B.F., Etges A., Corrêa L. et al. Pediatric oral lesions: a 15-year review from São Paulo, Brazil. *J Clin Pediatr Dent* 2002;26(4):413–8.
- Perez D.E., Pires F.R., Alves Fde A. et al. Juvenile intraoral mucoepidermoid carcinoma. *J Oral Maxillofac Surg* 2008;66(2):308–11. DOI: 10.1016/j.joms.2007.04.029.
- Caccamese J.F. Jr, Ord R.A. Paediatric mucoepidermoid carcinoma of the palate. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2002;31(2):136–9. DOI: 10.1054/ijom.2001.0221.
- Melrose R.J., Abrams A.M., Howell F.V. Mucoepidermoid tumors of the intraoral minor salivary glands: a clinicopathologic study of 54 cases. *J Oral Pathol* 1973;2(6):314–25.
- Flaitz C.M. Mucoepidermoid carcinoma of the palate in a child. *Pediatr Dent* 2000;22(4):292–3.
- Conley J., Tinsley P.P. Jr. Treatment and prognosis of mucoepidermoid carcinoma in the pediatric age group. *Arch Otolaryngol* 1985;111(5):322–4. DOI: 10.1001/archotol.1985.00800070074011.
- Olsen K.D., Devine K.D., Weiland L.H. Mucoepidermoid carcinoma of the oral cavity. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1981;89(5):783–91. DOI: 10.1177/019459988108900518.
- April M.M., Brodsky L.S., Cunningham M.J. et al. Mucoepidermoid carcinoma in a 10-year-old girl. *Head Neck* 1997;19(5):431–5. DOI: 10.1002/(sici)1097-0347(199708)19:5<431::aid-hed11>3.0.co;2-a.
- Schneider A.B., Lubin J., Ron E. et al. Salivary gland tumors after childhood radiation treatment for benign conditions of the head and neck: dose-response relationship. *Radiat Res* 1998;149(6):625–30.
- Védrine P.O., Coffinet L., Temam S. et al. Mucoepidermoid carcinoma of salivary glands in the pediatric age group: 18 clinical cases, including 11 second malignant neoplasms. *Head Neck* 2006;28(9):827–33. DOI: 10.1002/hed.20429.
- Hosokawa Y., Shirato H., Kagei K. et al. Role of radiotherapy for mucoepidermoid carcinoma of the salivary gland. *Oral Oncol* 1999;35(1):105–11.

Вклад авторов

К.А. Золотарев: обзор литературы по теме статьи, написание статьи, подготовка иллюстративного материала;

А.М. Мудунов, Р.В. Шишков: проведение операции, научное редактирование статьи;

В.Г. Поляков, Ю.В. Алымов: научное редактирование статьи;

В.Ю. Ивашков: проведение операции;

Н.С. Бабкин: поиск литературных источников, проведение инструментальных исследований.

Authors' contributions

K.A. Zolotarev: reviewing of publications of the article's theme, article writing, preparing of illustrative material;

A.M. Mudunov, R.V. Shishkov: surgical treatment, scientific editing of the article;

V.G. Polyakov, Yu.V. Alymov: scientific editing of the article;

V.Yu. Ivashkov: surgical treatment;

N.S. Babkin: literature search, instrumental examinations.

ORCID авторов/ORCID of authors

А.М. Мудунов/A.M. Mudunov: <https://orcid.org/0000-0003-1255-5700>

Р.В. Шишков/R.V. Shishkov: <https://orcid.org/0000-0003-0702-4307>

В.Г. Поляков/V.G. Polyakov: <https://orcid.org/0000-0002-8096-0874>

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

Financing. The article was prepared without external funding.

Информированное согласие. Родители пациента подписали информированное согласие на публикацию его данных.

Informed consent. There is given the parental informed consent to the publication of child's data.

Статья поступила: 12.08.2019. **Принята к публикации:** 18.09.2019.

Article submitted: 12.08.2019. **Accepted for publication:** 18.09.2019.

Диагностика рецидива рака гортани с применением гарпунной биопсии под ультразвуковым контролем (клинический случай)

А.И. Гафурова¹, В.В. Виноградов², А.С. Коробкин¹, С.С. Решульский¹

¹ФГБУ «Научно-клинический центр оториноларингологии» ФМБА России; Россия, 123182 Москва, Волоколамское шоссе, 30, корп. 2;

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

Контакты: Амина Игоревна Гафурова gafurova62919@gmail.com

Цель работы — на клиническом примере продемонстрировать возможности гарпунной биопсии под ультразвуковым контролем в раннем выявлении злокачественных новообразований.

Клиническое наблюдение. Пациент, 65 лет, с морфологически верифицированным раком гортани (II стадия, T2N0M0) прошел курс лучевой терапии, в результате которой произошла полная резорбция опухоли. В дальнейшем при ультразвуковом исследовании выявлено новообразование в проекции складочного отдела. Проведена чрескожная гарпунная биопсия под ультразвуковым контролем, показанием к которой стало отсутствие подтверждения диагноза при стандартном клинико-инструментальном обследовании. При гистологическом исследовании биоптата верифицирован диагноз «рецидив плоскоклеточного рака гортани».

Заключение. Чрескожная гарпунная биопсия под ультразвуковым контролем с последующим морфологическим исследованием биоптата дает возможность в кратчайшие сроки поставить диагноз и определить тактику лечения больного.

Ключевые слова: рак гортани, ультразвуковое исследование, чрескожная гарпунная биопсия, рецидив, диагностика

Для цитирования: Гафурова А.И., Виноградов В.В., Коробкин А.С., Решульский С.С. Диагностика рецидива рака гортани с применением гарпунной биопсии под ультразвуковым контролем (клинический случай). Опухоли головы и шеи 2019;9(3):97–101.

DOI: 10.17650/2222-1468-2019-9-3-97-101

Diagnosed laryngeal cancer relapse using harpoon biopsy under ultrasound guidance (clinical case)

A.I. Gafurova¹, V.V. Vinogradov², A.S. Korobkin¹, S.S. Reshulsky¹

¹Scientific and Clinical Center of Otorhinolaryngology, Federal Medico-Biological Agency of Russia; Bld. 2, 30 Volokolamskoe Shosse, Moscow 123182, Russia;

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

The objective is to demonstrate possibilities of a harpoon biopsy under ultrasound guidance for malignant neoplasms early detection using a clinical example.

Clinical case. A 65-year-old patient with morphologically verified laryngeal cancer (stage II, T2N0M0) underwent radiation therapy, which resulted in a complete tumor resorption. Subsequent ultrasound detected a neoplasm in the projection of the folding section. Percutaneous harpoon biopsy was performed under ultrasound guidance because standard clinical and instrumental studies were unable to confirm the diagnosis. Histological study of the biopsy material confirmed the “relapse of larynx squamous cell carcinoma”.

Conclusion. A transdermal harpoon biopsy under ultrasound guidance followed by morphological biopsy study makes it possible to diagnose the disease and determine therapeutic approach as soon as possible.

Key words: laryngeal cancer, ultrasound, percutaneous harpoon biopsy, relapse, diagnosis

For citation: Gafurova A.I., Vinogradov V.V., Korobkin A.S., Reshulsky S.S. Diagnosed laryngeal cancer relapse using harpoon biopsy under ultrasound guidance (clinical case). Opuhohli golovy i shei = Head and Neck Tumors 2019;9(3):97–101. (In Russ.).

Введение

В настоящее время рак гортани занимает 1-е место по частоте среди онкологических заболеваний лор-органов. Рост числа новых случаев рака гортани обусловлен усилением воздействия канцерогенных

факторов, в том числе курения, употребления алкоголя [1, 2].

По-прежнему сопряжена со сложностями диагностики новообразований головы и шеи на ранних стадиях. Как правило, пациенты обращаются за помощью,

когда заболевание достигло III–IV стадии. Причины поздней диагностики – в первую очередь, локализация новообразования, его гистологическое строение, психологический статус пациентов, который предопределяет низкую обращаемость в специализированные учреждения. Немаловажны и такие факторы, как квалификация врачей и наличие современного диагностического оборудования и инструментария [3].

Анатомически сложная локализация данной патологии определяет высокую технологичность хирургического лечения, включающего реконструктивные этапы, что ведет к предпочтению лучевых и химиотерапевтических методов лечения опухолей гортани [4, 5].

Вероятность рецидива после химиолучевого и лучевого лечения при поздних стадиях опухолевого процесса очень высока, при этом рецидивные опухоли, как правило, имеют скрытое течение. Небольшое количество схожих жалоб затрудняет дифференциальную диагностику рецидива и осложнений/изменений, ассоциированных с консервативным лечением.

Диагностику рецидива осуществляют при помощи эндоскопии, компьютерной и магнитно-резонансной томографии. Позитронная эмиссионная томография позволяет выявить как первичный очаг, так и регионарные и отдаленные метастазы [6].

Данные методы диагностики не лишены недостатков, к которым относится, в частности, невозможность морфологической верификации. При этом рецидив, выявленный при использовании методов визуализации, требует морфологического подтверждения. С этой целью чаще всего применяется фиброларингоскопия с биопсией или биопсия под ультразвуковым контролем. Эти методы отличают точность, надежность и легкость применения. Тем не менее при подслизистой локализации опухоли в глубине тканей фиброларингоскопия с биопсией зачастую оказывается неинформативной. В связи с этим особое значение приобретают интервенционные вмешательства под ультразвуковым контролем. Результаты исследования легко воспроизводимы, точны, могут быть получены в амбулаторных условиях.

Исследование уровня опухолевых маркеров также не может быть охарактеризовано как достаточно эффективный метод диагностики, так как не всегда проводится при динамическом наблюдении за пациентами. В настоящее время перспективным направлением считается исследование микроРНК в спорных клинических случаях [7].

В данной статье мы приводим клинический пример, демонстрирующий возможности гарпунной биопсии под ультразвуковым контролем в раннем выявлении злокачественных новообразований.

Клиническое наблюдение

Пациент С., 65 лет, болеет с 2017 г., когда отметил появление охриплости и кашля после ОРВИ. Данные жа-

лобы продолжались в течение 1 мес, после чего пациент обратился в поликлинику по месту жительства к оториноларингологу, который назначил местную противовоспалительную и антибактериальную терапию. Состояние пациента частично улучшилось, но при повторном осмотре были выявлены признаки новообразования складчатого отдела гортани, и пациент был направлен в онкологический диспансер по месту жительства. Проведена морфологическая верификация, диагностирован рак гортани (II стадия, T2N0M0). Проведена радикальная лучевая терапия в суммарной очаговой дозе 70 Гр. На фоне лучевой терапии произошла резорбция опухоли, явления лучевого эпителиита купированы путем местной и системной антибактериальной и противовоспалительной терапии. Лечение завершено в апреле 2017 г., пациент наблюдался у онколога и оториноларинголога по месту жительства.

В марте 2018 г. пациент отметил охриплость и кашель после переохлаждения. После осмотра оториноларинголог назначил лечение, в результате которого наступило временное улучшение. При фиброларингоскопии гортани наблюдалась неровность и рыхлость слизистой оболочки в области голосовых складок с обеих сторон, проведена биопсия, по данным гистологического заключения диагностировано хроническое воспаление.

С жалобами на усиление охриплости и болевого синдрома пациент обратился к онкологу по месту жительства в 2018 г. При повторной эндоскопии гортани с морфологическим исследованием диагноз хронического воспаления был подтвержден.

К вышеописанным симптомам присоединилась иррадиация болей в ухо. Пациент был направлен в Научно-клинический центр оториноларингологии. При осмотре состояние удовлетворительное, слизистая оболочка и кожные покровы обычной окраски. Жалобы на боль в горле с иррадиацией в левое ухо, кашель, охриплость. При эндоскопическом исследовании просвет гортани широкий, левая голосовая и вестибулярная складки отечные, слизистая оболочка утолщена, гиперемирована, при фонации левая половина гортани ограниченно подвижна, черпалонадгортанная складка пастозна. При пальпации зоны регионарного лимфооттока свободны.

Пациент С. направлен на ультразвуковое исследование (УЗИ) шеи. В задачи УЗИ при подозрении на новообразование гортани и гортаноглотки входит исследование мягкотканых структур шеи, гортани и гортаноглотки, выявление первичной опухоли в гортани, глотке, деструкций и деформаций хрящевого скелета гортани, инвазии опухоли в прилежащие ткани и органы шеи (мягкие ткани, сосуды, щитовидную железу, трахею, пищевод), исследование регионарных зон лимфооттока, исследование брюшной полости на предмет отдаленного метастазирования.

Для УЗИ гортани специальной подготовки пациента не требуется, исследование проводится при положении пациента лежа на спине с запрокинутой головой.

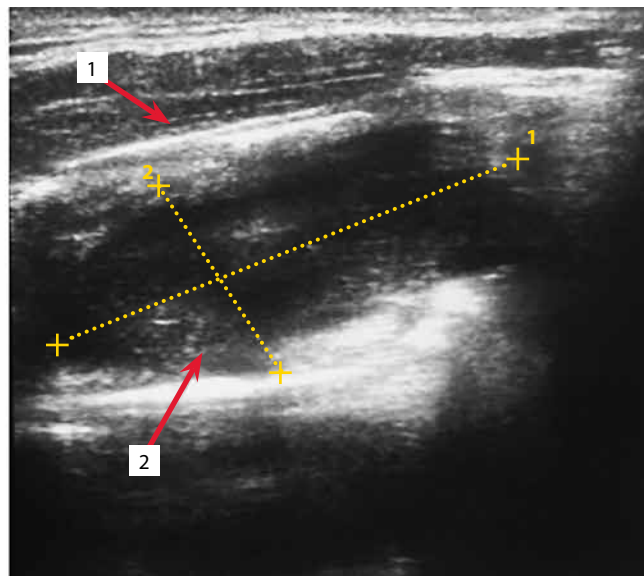
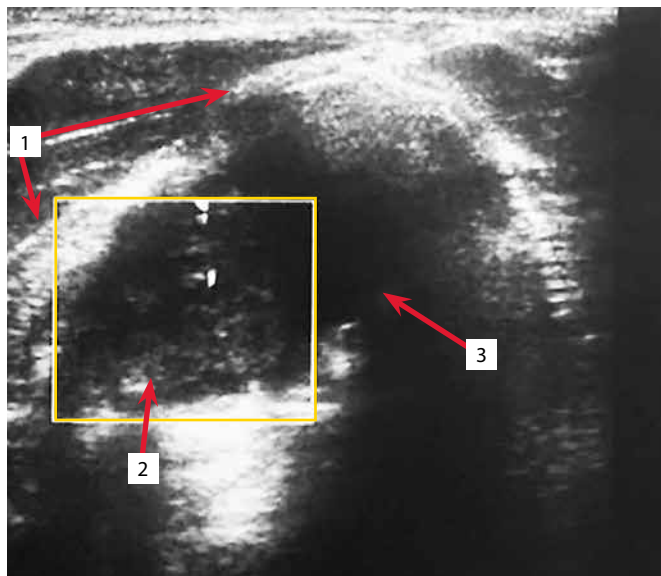


Рис. 1. Ультразвуковое исследование гортани в поперечно-косой проекции. 1 – пластина щитовидного хряща; 2 – новообразование размерами $3,01 \times 1,54$ см неоднородной гипо- и гиперэхогенной структуры с инфильтративным ростом, занимающее правую половину гортани в проекции голосовой и вестибулярной складок с распространением на черпаловидную область; 3 – суженная голосовая щель

Fig. 1. Oblique-transverse ultrasound view of larynx. 1 – thyroid cartilage plate; 2 – 3.01×1.54 cm neoplasm of an inhomogeneous hypohyperchoic structure with infiltrative growth in the larynx right half in the projection of the vocal and vestibular folds, spreading into the arytenoid region; 3 – narrowed glottis

Для сканирования гортани применяют линейный датчик с частотой 6–12 МГц с режимом цветного доплеровского картирования. Исследуют шею от подъязычной области до уровня яремной вырезки во фронтальной и фронтолатеральной плоскостях, индивидуально изменяя угол наклона датчика. При фонации оценивают толщину, подвижность элементов гортани.

При УЗИ выявлено, что щитовидная железа расположена типично, имеет четкие, ровные контуры, средние размеры. Эхогенность не изменена, паренхима однородная, правая доля размером $1,56 \times 1,98 \times 5,07$ см, левая доля – $1,27 \times 2,06 \times 4,70$ см, перешеек толщиной 0,20 см. Объем правой доли – $7,8$ см³, левой доли – $6,3$ см³, общий объем $14,1$ см³. Опухолевого поражения не обнаружено.

В гортани визуализировано новообразование размерами $3,01 \times 1,54$ см с инфильтративным ростом, неоднородной (гипо- и гиперэхогенной) структуры, занимающее правую половину гортани в проекции голосовой и вестибулярной складок с распространением на черпаловидную область, умеренной хаотичной васкуляризацией при цветном доплеровском картировании. Голосовая щель сужена, при фонации гортани ограниченно подвижна. Пластина щитовидного хряща визуализируется в виде гиперэхогенной несколько неоднородной линейной структуры без признаков инвазии (рис. 1).

При УЗИ лимфатических узлов шеи справа визуализирован гиперплазированный верхний югулярный лимфатический узел III уровня размерами $1,20 \times 0,54$ см с ровным контуром и сохранной дифференцировкой составных частей, умеренная васкуляризация в области ворот при цветном доплеровском картировании (рис. 2).

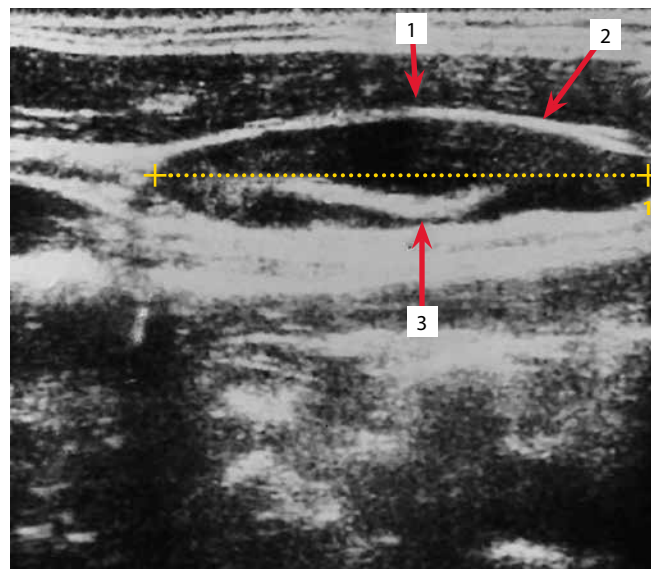


Рис. 2. Ультразвуковое исследование лимфатических узлов шеи. Гиперплазированный верхний югулярный лимфатический узел III уровня шеи справа размерами $1,20 \times 0,54$ см с гипоэхогенной однородной структурой (1), четким, ровным контуром (2) и гиперэхогенной сердцевиной, умеренная васкуляризация в области ворот узла (3) при цветном доплеровском картировании (показана стрелками)

Fig. 2. Ultrasound of the cervical lymph nodes. Hyperplastic, 1.20×0.54 cm, upper jugular lymph node, third neck level on the right, with a hypoechoic homogeneous structure (1), clear, even contour (2) and a hyperechoic core, moderate vascularization in the region of hylum of lymph node (3) with color Doppler (indicated by arrows)

Далее под ультразвуковой навигацией проведена чрескожная гарпунная биопсия (трепан-биопсия)

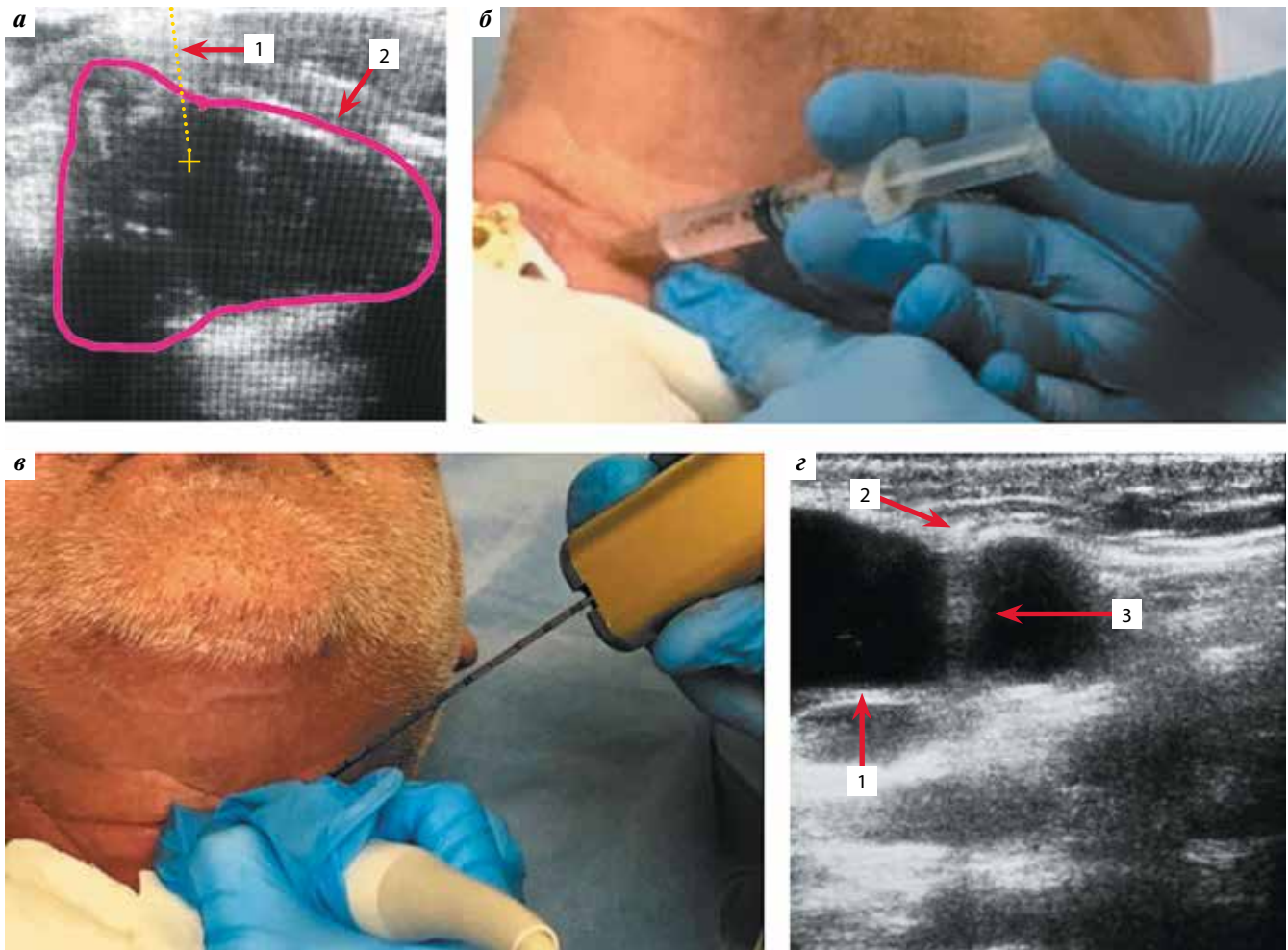


Рис. 3. Методика гарпунной биопсии под ультразвуковым контролем: а – ультразвуковое определение глубины залегания (1, пунктирная линия) новообразования (2, сплошная линия); б – местная инфильтрационная анестезия после обработки операционного поля; в – чрескожная пункция; г – ультразвуковой контроль глубины и направления введения гарпунного стилета. 1 – новообразование; 2 – место входа гарпуна; 3 – акустическая тень за гарпуном

Fig. 3. Harpoon biopsy under ultrasound control: а – ultrasound determination of the depth (1, dashed line) of the neoplasm (2, solid line); б – local infiltration anesthesia after surgical field preparation; в – percutaneous puncture; г – ultrasonic control of the depth and direction of an introduced harpoon stylet. 1 – neoplasm; 2 – harpoon entry point; 3 – acoustic shadow behind the harpoon

новообразований гортани. Показанием к проведению манипуляции стало отсутствие подтверждения диагноза при стандартном клинико-инструментальном обследовании.

Методика чрескожной гарпунной биопсии: при УЗИ определяют глубину залегания новообразования (рис. 3а), характер васкуляризации и распространенность патологического процесса, топографо-анатомические отношения с прилежащими органами и тканями шеи, магистральными сосудами шеи.

Далее выбирают наиболее удобный и безопасный участок для проведения гарпунной биопсии. После обработки операционного поля под местной инфильтрационной анестезией (рис. 3б) выполняют пункцию (рис. 3в).

Биопсию проводят с помощью специального автоматического прибора. В зависимости от расположения

и глубины залегания образования регулируют длину выходящей части гарпуна.

Глубину и направление введения подвижного гарпунного стилета контролируют на экране монитора (рис. 3г). После нажатия на рычаг устройство вырезает фрагмент ткани из толщи опухоли, после чего стилет извлекают.

Полученный при гарпунной биопсии столбик ткани диаметром до 2 мм (рис. 4) достаточен для выполнения гистологического и иммуногистохимического исследования.

В результате исследования биоптата верифицирован диагноз рецидива плоскоклеточного рака гортани.

На основе данных исследования биоптата принято решение о проведении ларингэктомии. Состояние пациента после операции удовлетворительное. На момент осмотра от 15.12.2018 признаки рецидива, регионарного и отдаленного метастазирования отсутствуют.



Рис. 4. Фрагмент ткани из толщи новообразования (показан стрелкой), полученный в ходе гарпунной биопсии

Fig. 4. A tissue fragment from inside the neoplasm (indicated by an arrow), obtained during a harpoon biopsy

Заключение

Чрескожная гарпунная биопсия под ультразвуковым контролем — инвазивный метод, позволяющий получить достаточное количество материала для гистологической верификации диагноза, что необходимо для определения тактики лечения пациента. Данный метод можно применять в амбулаторных условиях, поскольку количество его осложнений минимально.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Антонов В.Ф., Дайхес Н.А., Давудов Х.Ш. Состояние и перспективы развития лор-онкологии. Российская оториноларингология 2002;(1):21–6. [Antonov V.F., Daikhes N.A., Davudov Kh.Sh. State and prospects of ENT oncology development. Rossiyskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology 2002;(1):21–6. (In Russ.)].
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2017. 236 с. [The state of cancer care in Russia in 2016. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertzena, 2017. 236 p. (In Russ.)].
3. Марченко М.Г., Трофимов Е.И., Виноградов В.В. Современные методы выявления метастазов рака гортани и гортаноглотки в лимфатические узлы шеи. Российская оториноларингология 2011;(1):114–7. [Marchenko M.G., Trofimov E.I., Vinogradov V.V. Modern methods diagnostics of metastases of laryngeal and hypopharyngeal cancer in neck lymph nodes. Rossiyskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology 2011;(1):114–7. (In Russ.)].
4. Танеева А.Ш., Мудунов А.М., Алиева С.Б. Спорные вопросы в лечении больных раком складчатого отдела гортани Т3N0–2M0. Опухоли головы и шеи 2014;(2):10–3. [Taneeva A.S., Mudunov A.M., Alieva S.B. Controversial issues in the treatment of patients with T3N0–2M0 laryngeal fold cancer. Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2014;(2):10–3. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2222-1468-2014-0-2-10-13.
5. Мудунов А.М., Болотин М.В. Эндоларингеальные лазерные резекции гортани. Опухоли головы и шеи 2016;(6(3):34–7. [Mudunov A.M., Bolotin M.V. Endolaryngeal laser resection of larynx. Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2016;(6(3):34–7. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2222-1468-2016-6-3-34-37.
6. Решетов И.В. Опухоли органов головы и шеи: технология лечения и реабилитация пациентов: реконструкция тканей. М., 2016. 520 с. [Reshetov I.V. Tumors of organs of head and neck: technology of treatment and rehabilitation of patients: tissue reconstruction. Moscow, 2016. 520 p. (In Russ.)].
7. Виноградов В.В. Тактика лечения пациентов с регионарными метастазами рака гортани и гортаноглотки. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2015. 265 с. [Vinogradov V.V. Tactics of treatment of patients with regional metastases of cancer of the larynx and hypopharynx. Dis. ... doctor of med. sciences. Moscow, 2015. 265 p. (In Russ.)].

Вклад авторов

А.И. Гафурова: получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
В.В. Виноградов, С.С. Решульский: получение данных для анализа;
А.С. Коробкин: научная консультация.

Authors' contributions

A.I. Gafurova: obtaining data for analysis, reviewing of publications of the article's theme, article writing;
V.V. Vinogradov, S.S. Reshulsky: obtaining data for analysis;
A.S. Korobkin: scientific advice.

ORCID авторов/ORCID of authors

А.И. Гафурова/A.I. Gafurova: <https://orcid.org/0000-0003-2377-3244>
В.В. Виноградов/V.V. Vinogradov: <https://orcid.org/0000-0002-7808-5396>
А.С. Коробкин/A.S. Korobkin: <https://orcid.org/0000-0002-1835-5040>
С.С. Решульский/S.S. Reshulsky: <https://orcid.org/0000-0001-8600-1343>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Informed consent. The patient gave written informed consent to the publication of his data.

Статья поступила: 08.09.2019. **Принята к публикации:** 12.10.2019.

Article submitted: 08.09.2019. **Accepted for publication:** 12.10.2019.

Академику Владимиру Георгиевичу Полякову – 70 лет

14 сентября 2019 г. видному отечественному детскому онкологу, ученому и выдающемуся хирургу, лауреату премии Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина, академику РАН, профессору Владимиру Георгиевичу Полякову исполнилось 70 лет

Владимир Георгиевич – известный специалист в области детской онкологии. Основным направлением его научной и практической деятельности стало изучение труднейшего раздела онкологии – злокачественных новообразований головы и шеи у детей и подростков.

После окончания в 1973 г. педиатрического факультета 2-го МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова вся профессиональная деятельность В.Г. Полякова неразрывно связана с детской онкологией. В 1980 г. он защитил кандидатскую, а в 1992 г. – докторскую диссертацию.

В 1994 г. В.Г. Поляков возглавил отделение опухолей головы и шеи Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина (ныне – Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина (НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина)). Под его руководством лечение больных проводится с учетом новейших достижений онкопедиатрии, с внедрением международных научных программ, разработанных в ведущих онкологических центрах мира, с которыми отделение поддерживает тесные научные связи и создает единые протоколы. В феврале 1997 г. В.Г. Полякову присвоено ученое звание профессора, в 2011 г. – звание академика РАН, в 2014 г. – академика РАН.

В течение ряда лет В.Г. Поляков является куратором проекта «Дети Чернобыля», организует исследования по оценке здоровья детей в зонах повышенной радиации с выявлением ранних форм рака щитовидной железы и разработку новых протоколов его лечения с учетом выявленных особенностей. Эта работа послужила серьезным толчком к формированию новых представлений

о природе рака щитовидной железы, что отразилось в изменении стратегии лечения высокодифференцированных форм не только у детей, но и у взрослых и обусловило возможность проведения более радикальных хирургических вмешательств на щитовидной железе и регионарном лимфатическом коллекторе.

Важное место в деятельности В.Г. Полякова занимают инициативы, связанные с разработкой органосохраняющих методов лечения опухолей глаза и орбиты, печени и почек, рака щитовидной железы. В практику лечения ретинобластомы внедрены методы внутриартериальной суперселективной химиотерапии и интравитреального введения химиопрепаратов, позволяющие достигнуть 90-процентной частоты выздоровлений при отличном косметическом и функциональном эффекте. Внедряются комбинированные методы лечения опухолей основания черепа и головного мозга с включением расширенных хирургических вмешательств. Большое внимание уделяется пациентам с диссеминированными формами заболеваний. Созданные и усовершенствованные современные протоколы лечения детей с солидными злокачественными опухолями позволили повысить их выживаемость не менее чем на 20–30 %.

С 2001 г. Владимир Георгиевич Поляков – заместитель директора по научной работе, а с 2019 г. – советник директора Научно-исследовательского института детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина.

За свою научную и практическую деятельность В.Г. Поляков награжден медалью ордена «За заслуги



Когда все только начиналось... В.Г. Поляков (в нижнем ряду слева)



В.Г. Поляков в операционной



Сотрудники кафедры детской онкологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования. В.Г. Поляков в центре снимка



В.Г. Поляков на V конгрессе Российского общества специалистов по опухолям головы и шеи (29–30 марта 2019 г.)

перед Отечеством» II степени, медалью «В память 850-летия Москвы», значком «Отличнику здравоохранения», грамотой Министерства здравоохранения СССР. Он лауреат премии Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина (2003, 2005).

С 2005 г. Владимир Георгиевич возглавляет кафедру детской онкологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования.

В.Г. Поляков автор 682 научных работ, в том числе 5 коллективных монографий, 11 методических рекомендаций и пособий для врачей. При его консультации и под его руководством выполнены и защищены 4 докторские и 22 кандидатские диссертации.

Владимир Георгиевич Поляков выполняет большую общественную работу. Блестящий онколог, выдающийся специалист в области детской онкологии, Владимир Георгиевич активно участвует в качестве ведущего эксперта во всех научных мероприятиях, проводимых Российским обществом специалистов по опухолям головы

и шеи. До 2018 г. он был главным детским онкологом Российской Федерации.

В.Г. Поляков — президент Российского общества детских онкологов, член Общества онкологов Москвы, диссертационного совета и объединенного ученого совета НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, заместитель председателя ученого совета Научно-исследовательского института детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, член ученого совета Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей и Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, исполкома Союза педиатров России, Международной ассоциации детских онкологов (International Society of Paediatric Oncology), правления Ассоциации педиатров России. Член правления Ассоциации директоров центров и институтов онкологии и рентгенологии стран СНГ и Евразии с 2013 г. Главный редактор журнала «Онкопедиатрия», член редколлегии журналов «Вестник онкологии РОНЦ», «Фармакотерапия в педиатрии», «Детская хирургия», «Тиреологическая», «Поддерживающая терапия в онкологии», «Опухоли головы и шеи», «Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина», Journal of Clinical Oncology.

Доброжелательное отношение к коллегам, больным и курсантам, готовность в любую минуту прийти на помощь, требовательность к себе и членам коллектива — проявления незаурядной личности Владимира Георгиевича. Его авторитет у коллег неизменно остается высоким.

Мы поздравляем В.Г. Полякова и желаем ему крепкого здоровья, творческих сил и энергии, тепла и счастья!

**Коллектив НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина,
правление Российского общества специалистов
по опухолям головы и шеи,
редакционная коллегия журнала
«Опухоли головы и шеи»**