

ОПУХОЛИ ГОЛОВЫ и ШЕИ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
ЖУРНАЛ

*Современные возможности лечения
рака кожи головы и шеи*

*Новые решения в дооперационной
диагностике анапластического рака
щитовидной железы*

Принципы лучевой терапии рака гортани

*Алгоритм поэтапной реабилитации
больных дифференцированным раком
щитовидной железы*

1

2021 / ТОМ 11

HEAD
and NECK
TUMORS

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

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

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



Опухоли ГОЛОВЫ и ШЕИ

www.ogsh.abvpress.ru

ежеквартальный

научно-практический
рецензируемый
журнал

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

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

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

1
ТОМ 11
'21

О С Н О В А Н В 2 0 0 9 Г .

Учредитель:
ООО «ИД «АБВ-пресс»

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

Статьи направлять 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 **Т.Н. Помилуйко**
Дизайн **Е.В. Степанова**
Верстка **О.В. Гончарук**

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

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

Журнал зарегистрирован
в Федеральной службе по надзору

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

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

Редакция не несет ответственности
за содержание публикуемых
рекламных материалов.

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

ISSN 2222-1468 (Print)
ISSN 2411-4634 (Online)
Опухоли головы и шеи.
2021. Том 11. № 1. 1–136.
Сдано в печать: 16.04.2021.
© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2021
Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» — 82408
Отпечатано в типографии
«Мэйл Текнолоджи». 105082,
Москва, Переведеновский
переулок, дом 13 строение 16.
Тираж 2000 экз. Бесплатно
www.ogsh.abvpress.ru

НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ

Брауншвейг Тиль, к.м.н., заведующий отделением, Институт патологии клиники Университета RWTH (Аахен, Германия)
Чойзионов Евгений Лхамцупенович, д.м.н., профессор, академик РАН, директор Научно-исследовательского института онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН», член президиума Ассоциации онкологов России, председатель Ассоциации онкологов Сибири (Томск, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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, ведущий научный сотрудник онкологического отделения хирургических методов лечения № 10 (опухолей головы и шеи) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

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

Ахундов Азер 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, заведующий кафедрой онкологии и радиологии Уральской государственной медицинской академии дополнительного образования (Челябинск, Россия)

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

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

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

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

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

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

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

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

Медведев Виктор Степанович, д.м.н., заведующий отделением радиохирургического 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 «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, заместитель директора центра 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 ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения г. Москвы», 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)

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

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

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 России (Москва, Россия)

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

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

Ткачёв 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)

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)

Каракан 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, заведующий онкологическим отделением хирургических методов лечения № 10 (опухолей головы и шеи) НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России (Москва, Россия)

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

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

ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

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

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

Заболотный Дмитрий Ильич, профессор, академик Национальной академии медицинских наук Украины, заслуженный деятель науки и техники Украины, директор ГУ «Институт отоларингологии им. А.И. Коломийченко» НАМН Украины (Киев, Украина)

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

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

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

Унгуадзе 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 отделения хирургического лечения № 10 (опухолей головы и шеи) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, исполнительный директор Общероссийской общественной организации «Российское общество специалистов по опухолям головы и шеи» (Москва, Россия)

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

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

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



www.hnonco.ru

HEAD and NECK tumors

quarterly
peer-reviewed
scientific-and-practical
journal

www.ogsh.abvpress.ru

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

EDITOR-IN-CHIEF

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

DEPUTY SENIOR EDITOR

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

EXECUTIVE SECRETARY

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

FOUNDED IN 2009

1
VOL. 11
'21

Founder:
PH "ABV-Press"

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

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 T.N. Pomilukho
Designer E.V. Stepanova
Maker-up O.V. Goncharuk

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

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

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

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

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

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

Opukholi Golovy i Shei.
2021. Vol. 11. No. 1. 1–136
Submitted: 16.04.2021

© PH "ABV-Press", 2021
Pressa Rossii catalogue index: 82408
Printed at the Mail Technology Ltd
105082, Moscow, Perevedenovsky
lane, 13 building 16.

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

RESEARCH EDITORS

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

EDITORIAL BOARD

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, Leading Researcher at the Department of Surgical Treatment No. 10 (Head and Neck Tumors) of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Aleshin Vladimir A., MD, PhD, Senior Research Fellow at the Neurosurgical Department of the N.N. Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Akhundov Azer A., MD, PhD, 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, Chief Physician of Altai Regional Oncology Center (Barnaul, Russia)

Dayhes Nikolay A., MD, PhD, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor, Director of the National Medical Research Center of Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency of Russia, Chief Freelance Otolaryngologist of the Ministry of Health of Russia, Honored Worker of Health of the Russian Federation, Member of the Russian Public Organization "League of Nation's Health", Member of the Presidium of the Board of the Russian Scientific Community of Otolaryngologists, Corresponding Member of the International Academy of Otolaryngology, Head and Neck Surgery, Member of the Expert Committee of the "Best Doctor of the Year" Award, Chairman of the Board of Trustees of the Medical Association of the Southern Federal District (Moscow, Russia)

Dvornichenko Viktoria V., MD, PhD, Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Best Oncologist of Russia (2004), President of Irkutsk Regional Oncology Center, Head of the Oncology Department of Irkutsk State Medical Academy of Post-graduate Education – branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Chief Oncologist of Siberian Federal District (Irkutsk, Russia)

Zaitsev Anton M., PhD, Head of Neurooncology Department of P.A. Herten Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiology Center of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Ivanov Sergei Yu., MD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Oral and Maxillofacial Surgery of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia, President of the Russian Stomatological Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (Moscow, Russia)

Kozhanov Leonid G., MD, PhD, Professor, Member of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery, member of the Problem Committee for Head and Neck Tumors Study of the Scientific Council on the Malignancy of Medical Sciences and the Ministry of Health of Russia, Oncologist of the Highest Qualification Category, Deputy Chief Physician at the Medical Unit of Moscow City Clinical Oncology Dispensary No. 1 (Moscow, Russia)

Krylov Valeriy V., MD, Head of the Department of Radiosurgical Treatment with Open Radionuclides of A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiology Center of the Ministry of Health of Russia, Head of the Kaluga Nuclear Medicine Society, Representative of Russia in the World Association of Radiopharmaceutical and Molecular Therapy (WARMTH) (Obninsk, Russia)

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 Radiology Research Center – branch of National Medical Research Radiology Center of the Ministry of Health of Russia (Obninsk, Kaluga Region, Russia)

Melnichenko Galina A., MD, PhD, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences, Director of the Institute of Clinical Endocrinology under National Medical Research Center of Endocrinology of the Ministry of Health of Russia, Deputy Director of Center 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 u IFHNOS International Oncology Societies, Laureate 2011 of the National Award "The Calling" (Moscow, Russia)

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

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

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. Herten Moscow Oncology Research Institute – branch of National Medical Research Radiology Center of the Ministry of Health of Russia, Head of the Department of Oncology and Reconstructive and Plastic Surgery, Institute of Advanced Education, Federal Biomedical Agency (Moscow, Russia)

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

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

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)

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

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

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

FOREIGN EDITORS

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

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

Zabolotny Dmitry I., Professor, Member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Honored Scientist of Ukraine, Director of A.I. Kolomiychenko Institute of Otolaryngology of NAMS of Ukraine (Kiev, Ukraine)

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

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

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

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

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

EDITORIAL COORDINATOR

Alymov Yuriy V., PhD, Oncologist of the Department of Surgical Treatment No. 10 (Head and Neck Tumors) of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia, 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

А.М. Мудунов, Е.Г. Хазарова, М.В. Болотин

Отдаленные результаты лечения больных местно-распространенным раком кожи наружного уха 12

*С.Б. Алиева, Р.И. Азизян, А.М. Мудунов, И.А. Задеренко, Н.А. Дайхес, В.З. Доброхотова,
Е.Н. Новожилова, С.С. Решульский, Т.Н. Борисова, В.В. Виноградов*

Принципы лучевой терапии рака гортани 24

*С.А. Лукьянов, С.В. Сергийко, С.Е. Титов, Ю.А. Верякина, А.М. Мудунов, В.З. Доброхотова,
Е.С. Козорезова, С.Л. Воробьев, А.В. Важенин, А.Ф. Романчишен, К.В. Вабалайте,
А.С. Вилкова, Н.И. Тимофеева, Т.Е. Ильиных*

Новые возможности дооперационной диагностики анапластического рака щитовидной железы 34

Д.А. Сафаров, А.М. Мудунов, Б.И. Долгушин, А.А. Ахундов, И.А. Задеренко, Д.А. Пешко

**Результаты консервативного лечения местно-распространенного плоскоклеточного рака гортани
с применением внутриаартериальной регионарной полихимиотерапии 41**

А.П. Поляков, А.Р. Геворков, А.А. Степанова

Современная стратегия диагностики и лечения плоскоклеточного рака кожи 51

Д.Н. Решетов

**Собственный опыт использования препарата «Глицифон» в локальной химиотерапии
по поводу базальноклеточного рака кожи головы и шеи 73**

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

И.Л. Плакса, М.Р. Савчук, Н.В. Швед, Н.А. Савелов, Д.Н. Хмелькова, А.А. Исаев, Р.В. Деев

**Мутационный профиль папиллярного рака щитовидной железы из высоких клеток: результаты
анализа 5 случаев с использованием широкопанельного таргетного секвенирования 78**

*Н.А. Дайхес, В.В. Виноградов, И.А. Ким, С.С. Решульский, В.Ф. Прикулс, О.В. Карнеева,
А.М. Хабазова, Д.В. Прикуле*

Возможности флуоресцентной спектроскопии в диагностике опухолей лор-органов 86

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

Е.Н. Менькова, Д.Е. Кульбакин, Е.А. Красавина, М.Р. Мухамедов, В.А. Алексеев, В.И. Штин

**Субтотальная ларингэктомия с формированием трахеоглоточного шунта в голосовой реабилитации
больных местно-распространенным раком гортани и гортаноглотки III и IV стадий
(обзор литературы) 96**

*А.А. Митрофанов, Д.Р. Насхлеташвили, В.А. Алешин, Д.М. Белов, А.Х. Бекяшев, В.Б. Карахан,
Н.В. Севян, Е.В. Прозоренко, К.Е. Рощина*

Причины лекарственной устойчивости и рецидивов глиобластом 101

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

*Ш.И. Мусин, Н.А. Шарафутдинова, А.В. Султанбаев, С.В. Осокин, Б.А. Ибрагимов,
К.В. Меньшиков, Р.Т. Аюпов*

Применение Hedgehog-ингибитора при базальноклеточном раке кожи: клинический случай 109

Н.А. Огнерубов, Т.С. Антипова

**Метастазы папиллярного йодрезистентного рака щитовидной железы в окологлоточном лимфатическом узле:
клинический случай. 115**

ВОПРОСЫ РЕАБИЛИТАЦИИ

*Т.И. Грушина, С.О. Подвязников, Г.А. Ткаченко, А.М. Мудунов, С.Б. Шахсуварян,
Ю.В. Алымов, А.В. Игнатова,*

**Алгоритм поэтапной медицинской реабилитации больных дифференцированным
раком щитовидной железы 122**

ЮБИЛЕЙ 134

Contents

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF HEAD AND NECK TUMORS

<i>A.M. Mudunov, E.G. Khazarova, M.V. Bolotin</i>	
Long-term results of treatment for patients with locally advanced external ear skin cancer	12
<i>S.B. Alieva, R.I. Azizyan, A.M. Mudunov, I.A. Zaderenko, N.A. Daykhes, V.Z. Dobrokhotova, E.N. Novozhilova, S.S. Reshulskiy, T.N. Borisova, V.V. Vinogradov</i>	
Principles of radiotherapy for laryngeal cancer	24
<i>S.A. Lukyanov, S.V. Sergiyko, S.E. Titov, Yu.A. Veryaskina, A.M. Mudunov, V.Z. Dobrokhotova, E.S. Kozorezova, S.L. Vorobyov, A.V. Vazhenin, A.F. Romanchishen, K.V. Vabalaite, A.S. Vilkoval, N.I. Timofeeva, T.E. Ilinykh</i>	
New opportunities for preoperative diagnosis of anaplastic thyroid cancer	35
<i>D.A. Safarov, A.M. Mudunov, B.I. Dolgushin, A.A. Akhundov, I.A. Zaderenko, D.A. Peshko</i>	
Results of conservative treatment of locally advanced larynx squamous cell carcinoma using intraarterial regional polychemotherapy	41
<i>A.P. Polyakov, A.R. Gevorkov, A.A. Stepanova</i>	
Current strategy of squamous cell carcinoma diagnosis and treatment	51
<i>D.N. Reshetov</i>	
Own experience of "Glicifon" using as a local chemotherapy drug for the patients with basal-cell head&neck carcinoma	73

ORIGINAL REPORTS

<i>I.L. Plaksa, M.R. Savchuk, N.V. Shved, N.A. Savelov, D.N. Khmelkova, A.A. Isaev, R.V. Deev</i>	
Mutation profile of the tall cell variant of papillary thyroid carcinoma: analysis of 5 cases using wide-panel next-generation sequencing	78
<i>N.A. Daikhes, V.V. Vinogradov, I.A. Kim, S.S. Reshulsky, V.F. Prikuls, O.V. Karneeva, A.M. Khabazova, D.V. Prykule</i>	
Capabilities of fluorescent spectroscopy in diagnosis of tumors of the ent-organs	86

REVIEW REPORTS

<i>E.N. Menkova, D.E. Kulbakin, E.A. Krasavina, M.R. Mukhamedov, V.A. Alekseev, V.I. Shtin</i>	
Subtotal laryngectomy with formation of a laryngotracheal shunt in vocal rehabilitation of patients with stage III and IV locally advanced larynx and laryngopharynx cancer (literature review)	96
<i>A.A. Mitrofanov, D.R. Naskhletashvili, V.A. Aleshin, D.M. Belov, A.Kh. Bekyashev, V.B. Karakhan, N.V. Sevyan, E.V. Prozorenko, K.E. Roshchina</i>	
Causes of drug resistance and glioblastoma relapses	101

CLINICAL CASE

<i>Sh.I. Musin, N.A. Sharafutdinova, A.V. Sultanbaev, S.V. Osokin, B.A. Ibragimov, K.V. Menshikov, R.T. Ayupov</i>	
Hedgehog inhibitor in the treatment of basal cell skin cancer: case report	109
<i>N.A. Ognerubov, T.S. Antipova</i>	
Metastases of papillary radioiodine-refractory thyroid cancer in the parapharyngeal lymph node: clinical case	115

PROBLEMS OF REHABILITATION

<i>T.I. Grushina, S.O. Podvyaznikov, G.A. Tkachenko, A.M. Mudunov, S.B. Shakhshuvaryan, Yu.V. Alymov, A.V. Ignatov</i>	
Algorithm of stepwise medical rehabilitation of patients with differentiated thyroid cancer	122

JUBILEE	134
----------------------	-----

Отдаленные результаты лечения больных местно-распространенным раком кожи наружного уха

А.М. Мудунов^{1,2}, Е.Г. Хазарова¹, М.В. Болотин²

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: Екатерина Георгиевна Хазарова khazarova93@list.ru

Цель исследования – изучение отдаленных результатов лечения больных местно-распространенным раком кожи наружного уха.

Материалы и методы. Настоящее исследование основано на ретро- и проспективном анализе данных комплексного обследования и лечения 45 пациентов с местно-распространенным раком кожи наружного уха, получавших лечение с 1994 по 2020 г. в условиях хирургического отделения опухолей головы и шеи ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Время наблюдения за больными составило в среднем $30,0 \pm 32,3$ мес (от 0,7 до 117,4 мес, медиана 12,0 мес). Все пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от метода лечения. Первую группу составили больные, получившие комбинированное/комплексное лечение (33,3 %, $n = 15$), которое предполагало операцию в объеме латеральной либо субтотальной резекции височной кости либо неполной латеральной резекции с последующей лучевой терапией на область первичной опухоли и зоны регионарного метастазирования (суммарная очаговая доза от 60 Гр). В случае комплексного лечения лучевая терапия проводилась на фоне введения цисплатина. Пациенты, получившие только хирургическое лечение, отнесены ко 2-й группе (40,0 %, $n = 18$). В 3-ю группу (26,7 %, $n = 12$) были включены больные, которым не выполнялась резекция височной кости. Лечение предполагало применение одного из 5 методов: криодеструкции, лазерной деструкции, фотодинамической, лучевой либо химиолучевой терапии.

Результаты. Пятилетняя выживаемость без признаков прогрессирования в группе больных местно-распространенным раком кожи наружного уха, получивших комбинированное/комплексное лечение, составила $73,8 \pm 13,1$ % (медиана не достигнута), в группе хирургического лечения – $40,4 \pm 13,0$ % (медиана 34,1 мес), в 3-й группе (резекция височной кости не выполнялась) медиана выживаемости составила 4,5 мес. Различия в группах статистически достоверны ($p < 0,05$). Наиболее значимыми факторами неблагоприятного прогноза являются положительный гистологический край резекции ($p = 0,0001$, отношение рисков (ОР) 10,611, 95 % доверительный интервал (ДИ) 3,058–36,820 – для общей выживаемости), признаки костной деструкции ветви нижней челюсти/скуловой кости ($p = 0,027$, ОР 4,65, 95 % ДИ 1,193–18,116 – для общей выживаемости), поражение лицевого нерва ($p = 0,0001$, ОР 19,146, 95 % ДИ 4,056–90,388 – для опухоли-специфической выживаемости).

Заключение. Комбинированное/комплексное лечение больных местно-распространенным раком кожи наружного уха (операция с последующей лучевой/химиолучевой терапией) обеспечивает лучшие отдаленные результаты в сравнении с другими вариантами лечения.

Ключевые слова: рак кожи наружного уха, резекция височной кости, отдаленные результаты лечения

Для цитирования: Мудунов А.М., Хазарова Е.Г., Болотин М.В. Отдаленные результаты лечения больных местно-распространенным раком кожи наружного уха. Опухоли головы и шеи 2021;11(1):12–23.

Long-term results of treatment for patients with locally advanced external ear skin cancer

A.M. Mudunov^{1,2}, E.G. Khazarova¹, M.V. Bolotin²

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; Bld. 4, 2 Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow 119991, Russia;

²N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Hwy, Moscow 115478, Russia

Contacts: Ekaterina Georgievna Khazarova xazarova93@list.ru

The study objective is to assess long-term results of treatment for patients with locally advanced external ear skin cancer.

Materials and methods. This research work based on a retrospective and prospective analysis case history for patients with locally advanced external ear skin cancer. These are 45 patients, who received treatment in surgical department of head and neck tumors in Blokhin National Medical Research Center of Oncology between 1994 and 2020. Patient observation time averaged 30.0 ± 32.3 months (from 0.7 to 117.4 months, median 12.0 months). We divided patients into 3 groups depending on treatment methods. Group 1 consisted of patients who received combined or complex treatment (33.3 %, $n = 15$). Treatment for first group patients involved subtotal, lateral temporal bone resection or incomplete lateral resection and postoperative radiation therapy on the area of primary tumor and regional metastasis zone (total focal dose from 60 Gy). In the case of complex treatment, radiation therapy had carried out against background cisplatin introduction. The second group consisted of patients who received only surgical treatment (40.0 %, $n = 18$). Temporal bone resections were not performed for patients of the third group (26.7 %, $n = 12$). Treatment for patients of the third group involved one of the treatment methods: cryodestruction, laser destruction, photodynamic therapy, radiotherapy or chemoradiation treatment.

Results. Five-year survival without signs of progression in a group of patients with locally advanced of the ear skin cancer, who received combined or complex treatment was 73.8 ± 13.1 . Median progression-free survival not achieved. In the surgical treatment group 5 year progression-free survival was 40.4 ± 13.0 , median was 34.1 months. In a group of patients who did not undergo temporal bone resection (3rd group) median progression-free survival was 4.5 months. Group differences are statistically significant ($p < 0.05$). The most significant adverse prognosis factors that reduce overall survival for patients with locally advanced external ear skin cancer are positive histological margin ($p = 0.0001$, hazard ratio (HR) = 10.611, 95 % confidence interval (CI) 3.058–36.820), signs of destruction branch of the lower jaw/ zygomatic bone ($p = 0.027$, HR = 4.65, 95 % CI 1.193–18.116). Facial paralysis is the most unfavorable prognosis factor, reducing tumor-specific survival in patients with locally advanced outer ear skin cancer ($p = 0.0001$, HR = 19.146, 95 % CI 4.056–90.388).

Conclusion. Combined/complex treatment of patients with locally advanced ear skin cancer (surgery with postoperative radiotherapy/chemoradiotherapy) provides better long-term results compared to other treatment options.

Key words: outer ear skin cancer, temporal bone resection, long-term treatment results

For citation: Mudunov A.M., Khazarova E.G., Bolotin M.V. Long-term results of treatment for patients with locally advanced external ear skin cancer. *Opuholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2021;11(1):12–23. (In Russ.).

Введение

Злокачественные опухоли наружного уха являются крайне редкой патологией, составляя 0,2 % всех злокачественных опухолей головы и шеи. В США ежегодно регистрируется около 300 случаев рака, локализованного в структурах уха [1, 2], в России — до 200 случаев [3]. Морфологическая структура злокачественных опухолей наружного уха многообразна. В основном преобладают плоскоклеточный и базальноклеточный виды рака (61 %), реже встречается железистый рак (38 %), крайне редко — меланома и саркома (1 %) [4]. Заболеваемость базальноклеточным и плоскоклеточным видами рака ушной раковины примерно одинакова. Частота выявления базальноклеточного рака в наружном слуховом проходе меньше, чем плоскоклеточного: 22,5 и 27,5 % соответственно [5].

Злокачественные новообразования наружного уха отличаются агрессивным течением с распространением на структуры среднего уха, сосцевидный отросток, околоушную слюнную железу, височно-нижнечелюстной сустав, кости черепа, мозговые оболочки и головной мозг [6]. Большинство больных поступают в ста-

ционар с опухолевым процессом III и IV стадии (31,1 и 42,2 % соответственно) [1]. К моменту морфологической верификации диагноза более чем у 60 % больных опухоль выходит за пределы уха [4], в таких случаях проведение радикального лечения весьма проблематично. По данным различных авторов, безрецидивная выживаемость для опухолей T3, T4 составляет 50 и 38 % соответственно [7].

Исторически ведущая роль в лечении местно-распространенного рака кожи наружного уха принадлежит лучевой терапии (начало XX в.). Однако онкологические результаты после ее проведения в самостоятельной программе лечения были низкими (80 % рецидивов в течение года после лечения) [8]. В 1980-х годах была показана важность лучевой терапии в составе комбинированного лечения [9]. Ряд важных обстоятельств заставлял ограничивать показания к предоперационному облучению, а именно скрытое развитие злокачественной опухоли наружного слухового прохода на фоне хронического гнойного воспаления уха. Дозы свыше 46 Гр приводили к развитию тяжелых осложнений (лучевой остеонекроз, менингит).

До середины XX в. основным вариантом хирургического лечения злокачественных новообразований височной кости была мастоидэктомия (5-летняя безрецидивная выживаемость составляла 17,1 %) [10]. Нерадикальность данной операции привела к разработке блоковых резекций. В 1954 г. Парсонс и Льюис предложили провести субтотальную резекцию височной кости (*en bloc*) в качестве альтернативы классическому лечению (мастоидэктомии) [11]. В 1960 г. J.J. Conley и A.J. Novack описали методику латеральной резекции височной кости [12]. В 1984 г. проведена первая успешная тотальная резекция височной кости без сохранения внутренней сонной артерии [13]. Несмотря на расширение объемов хирургических вмешательств, показатели выживаемости при распространенных опухолях (III, IV стадии) не превышали 25–30 % [14]. В 1997 г. D.A. Moffat и соавт. предложили блоковую расширенную резекцию височной кости с сохранением внутренней сонной артерии и частичным удалением вершины пирамиды височной кости [15].

В настоящее время классические операции включают циркулярную резекцию, латеральную и модифицированную латеральную резекцию, субтотальную и тотальную резекции височной кости.

Классическая методика латеральной резекции предполагает удаление наружного слухового прохода на всем протяжении вместе с барабанной перепонкой, молоточком и наковальней; при этом наковальне-стременной сустав разъединяется. Таким образом, нижней границей латеральной резекции служит подвисочная ямка, верхней — эпитимпанум и скуловой отросток, передней — капсула височно-нижнечелюстного сустава, медиальной — структуры среднего уха. Операция сопровождается выделением лицевого нерва от шило-сосцевидного отверстия, субтотальной резекцией околоушной слюнной железы.

Субтотальная резекция пирамиды височной кости применяется преимущественно при опухолях, поражающих структуры среднего уха и/или ячейки сосцевидного отростка. Нижней границей субтотальной резекции служит луковица внутренней яремной вены, верхней — твердая мозговая оболочка (ТМО) средней черепной ямки, передней — внутренняя сонная артерия, задней — сигмовидный синус и ТМО задней черепной ямки, медиальной — вершина пирамиды височной кости.

Тотальная резекция — наиболее агрессивный вариант вмешательства, при котором осуществляют полное удаление височной кости с обязательным включением в блок вершины пирамиды, часто без сохранения внутренней сонной артерии.

Объем адекватного хирургического вмешательства вызывает споры. Некоторые хирурги являются сторонниками тотального удаления височной кости единым блоком [16–18], другие поддерживают поэтапное удаление крупной опухоли [19, 20], создавая возможность

сохранения жизненно важных нейроваскулярных структур с последующей лучевой терапией. Также ведется дискуссия о целесообразности хирургического лечения в случае поражения ТМО. Ряд авторов считает наличие поражения ТМО противопоказанием к радикальной операции [21–26].

S. Manolidis и соавт. продемонстрировали высокую вероятность нерадикальности субтотальной резекции при IV стадии опухолевого процесса. Высокая частота обнаружения опухоли в крае резекции (86 %) значительно снижает выживаемость (до 50 %) [27].

D.A. Moffat и соавт. (1997) доказали, что радикальное хирургическое вмешательство в случае запущенных, рецидивирующих злокачественных опухолей обеспечивает улучшение отдаленных результатов в плане выживаемости (до 47 %) [15]. Тем не менее ни один пациент с низкодифференцированным раком не прожил больше года после операции. В то же время самые лучшие результаты были получены при комбинированном лечении пациентов с распространенными опухолями уха (с последующей лучевой терапией): 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 63 % [28].

Таким образом, до сих пор остается открытым вопрос объема и показаний к хирургическому вмешательству и комбинированному лечению.

Цель исследования — изучение отдаленных результатов лечения больных местно-распространенным раком кожи наружного уха.

Материалы и методы

Настоящее исследование основано на ретроспективном и проспективном анализе данных комплексного обследования и лечения 45 пациентов местно-распространенным раком кожи наружного уха, получавших лечение с 1994 по 2020 г. в условиях хирургического отделения опухолей головы и шеи ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Время наблюдения за больными составило в среднем $30,0 \pm 32,3$ мес (от 0,7 до 117,4 мес, медиана 12,0 мес).

В работе была использована система стадирования опухолевого поражения структур височной кости, разработанная в 1990 г. (University of Pittsburgh), которая основана на клинических и рентгенологических данных (компьютерной томографии) [29] и позволяет детально оценить особенности опухолевого поражения анатомически значимых структур височной кости, а также система стадирования рака кожи (TNM/AJCC, 8-е изд.). Стадирование по системе University of Pittsburgh:

- T1 — опухоль ограничена наружным слуховым проходом и при этом нет поражения костных стенок или инфильтрации окружающих мягких тканей;
- T2 — опухоль с минимальными признаками костной эрозии или инфильтрацией окружающих мягких тканей толщиной < 0,5 см;

- Т3 — опухоль полностью разрушает костные стенки слухового прохода, имеется инфильтрация окружающих мягких тканей толщиной $< 0,5$ см или опухоль проникает в полость среднего уха или ячейки сосцевидного отростка;
- Т4 — опухоль разрушает улитку, вершущу пирамиды височной кости, медиальную стенку среднего уха, канал сонной артерии, яремное отверстие или ТМО, имеется инфильтрация окружающих мягких тканей $> 0,5$ см или поражение лицевого нерва.

Все пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от метода лечения (табл. 1). Первую группу составили больные, получившие комбинированное/комплексное лечение (33,3 %, $n = 15$), которое предполагало операцию в объеме латеральной либо субтотальной резекции пирамиды височной кости с последующей лучевой терапией (суммарная очаговая доза (СОД) от 60 Гр) на область первичной опухоли и зоны регионарного метастазирования. В случае комплексного лечения лучевая терапия проводилась на фоне введения цисплатина (100 мг/м^2 1 раз в 3 нед).

Таблица 1. Распределение пациентов по группам в зависимости от распространенности опухолевого процесса по данным комплексного обследования до начала лечения (по системе стадирования University of Pittsburgh)

Table 1. Distribution of patients by groups depending on the prevalence of the tumor process according to the data of a comprehensive examination before the start of treatment (according to the staging system of the University of Pittsburgh)

Группа лечения Treatment group	Распределение пациентов по стадиям, n (%) Distribution of patients by stage, n (%)				
	T1	T2	T3	T4	Все стадии All stages
Все группы All groups	6 (13,3)	19 (42,2)	9 (20,0)	11 (24,5)	45 (100,0)
1-я (комбинированное/комплексное) 1 st (combined/complex)	1 (16,7)	8 (42,1)	4 (44,4)	2 (18,2)	15 (33,3)
2-я (хирургическое) 2 nd (surgical)	1 (16,7)	7 (36,8)	4 (44,4)	6 (54,5)	18 (40,0)
3-я (другое) 3 rd (other)	4 (66,6)	4 (21,1)	1 (11,2)	3 (27,3)	12 (26,7)

Пациенты, получившие только хирургическое лечение в объеме субтотальной, латеральной резекции пирамиды височной кости либо неполной латеральной резекции, отнесены ко 2-й группе (40,0 %, $n = 18$). Объем хирургического вмешательства как для 1-й, так

и для 2-й группы определялся распространенностью опухоли (табл. 2). В тех случаях, когда опухоль была ограничена наружным слуховым проходом без поражения его костных стенок и инфильтрации окружающих мягких тканей (Т1 по системе University of Pittsburgh), выполнялась неполная латеральная резекция, предполагающая резекцию наружного уха в пределах здоровых тканей с удалением хрящевой части наружного слухового прохода на всем протяжении. Пациентам с опухолевым процессом, соответствующим минимальной инфильтрации окружающих мягких тканей (0,5 см) с минимальными признаками костной эрозии наружного слухового прохода (Т2 по системе University of Pittsburgh), проводилась латеральная резекция пирамиды височной кости. В клинических ситуациях, когда отмечалось значительное поражение злокачественной опухолью костных структур среднего уха и ячеек сосцевидного отростка (Т3 по системе University of Pittsburgh), осуществлялась субтотальная резекция. Стоит отметить, что вышеописанный подход к объемам резекций височной кости соблюдался не во всех случаях. Ряд больных с опухолями Т2 (40 %, $n = 6$) был подвергнут субтотальной резекции (см. табл. 2). По данным предоперационной лучевой диагностики в подобных клинических ситуациях опухоль не достигала барабанной перепонки (на 0,2–0,3 см), также отмечались случаи пролабирования барабанной перепонки в полость среднего уха, без вовлечения слуховых косточек, без достоверных сведений о раковом поражении *membrana tympani*. В таких ситуациях выполнялось хирургическое вмешательство большего объема, а именно субтотальная резекция пирамиды височной кости. Распределение пациентов в зависимости от стадий и объемов хирургических вмешательств представлено в табл. 2.

Таким образом, тактика лечения определялась распространенностью опухолевого процесса по системе стадирования University of Pittsburgh. Больные со стадиями Т2 и Т3 преимущественно получали комбинированное/комплексное либо хирургическое лечение и в большинстве своем отнесены к 1-й и 2-й группам (стадия Т2: 1-я группа — 42,1 %, $n = 8$; стадия Т3: 1-я и 2-я группы по 44,4 % и по $n = 4$) (см. табл. 1).

Пациенты с минимальным опухолевым процессом стадии Т1 преимущественно отнесены к 3-й группе лечения (другое): 66,6 %, $n = 4$. Этим больным не выполнялись резекции височной кости. Лечение предполагало применение одного из методов: криодеструкции, лазерной деструкции, фотодинамической, лучевой либо химиолучевой терапии.

Больные со значительной распространенностью опухоли (Т4 по системе стадирования University of Pittsburgh) с инфильтрацией ТМО, поражением вершущу пирамиды височной кости, канала внутренней сонной артерии (27,3 %, $n = 3$) получали паллиативное лечение (химиолучевую терапию либо самостоятельную

Таблица 2. Распределение пациентов по объему операции в зависимости от стадии заболевания (по системе стадирования University of Pittsburgh)

Table 2. Distribution of patients by the volume of surgery depending on the stage of the disease (according to the staging system of the University of Pittsburgh)

Вид резекции Resection type	Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)				
	T1	T2	T3	T4	Все стадии All stages
Все пациенты All patients	2 (6,1)	15 (45,5)	8 (24,2)	8 (24,2)	33 (100)
Латеральная Lateral	1 (50,0)	6 (40,0)	3 (37,5)	1 (12,5)	11 (33,3)
Субтотальная Subtotal	—	6 (40,0)	5 (62,5)	5 (62,5)	16 (48,5)
Неполная латеральная Incomplete lateral	1 (50,0)	3 (20,0)	—	2 (25,0)	6 (18,2)

химиотерапию) и также отнесены к 3-й группе. Следует отметить, что далеко не все клинические случаи с опухолями, соответствующими критерию T4, были расценены как неоперабельные. Ряд этих пациентов

получил хирургическое лечение (72,7 %, $n = 8$). Такие факторы, как поражение лицевого нерва и медиальной стенки среднего уха, не считались противопоказаниями к операции.

Таблица 3. Отдаленные результаты лечения общей группы больных, $N = 45$ Table 3. Long-term results of treatment of the general group of patients, $N = 45$

Отдаленные результаты лечения Long-term results of treatment	Число пациентов Number of patients	
	n	%
Прогрессирование Progression	23	51,1
Локальный рецидив Local recurrence	23	51,1
Метастазы: Metastases:		
регионарные regional	0	0
отдаленные remote	2	4,4
Умерли: Died:		
всего total deaths	27	60,0
от местно-распространенного рака of locally advanced outer ear skin cancer	22	48,8
от иных причин from other reasons	5	11,1
Живы с проявлениями основного заболевания Alive with manifestations of the underlying disease	2	4,4

Результаты

Нами были оценены отдаленные результаты лечения в зависимости от выбранной тактики для всех пациентов ($n = 45$) (табл. 3). Прогрессирование заболевания зарегистрировано у 23 (51,1 %) больных, умерли в связи с основным диагнозом 22 (48,8 %) пациента, от иных причин — 5 (11,1 %). Основными видами прогрессирования были: местный рецидив (51,1 %, $n = 23$) и местный рецидив в сочетании с отдаленными метастазами в легких (4,4 %, $n = 2$). Пациенты, у которых реализовались отдаленные метастазы, получили только хирургическое лечение и отнесены ко 2-й группе. У одного из них изначально был диагностирован аденокистозный рак кожи наружного слухового прохода (T2N0M0), этому больному была выполнена субтотальная резекция височной кости. Отдаленные метастазы в легкие реализовались через 51,1 мес. У 2-го больного изначально был диагностирован плоскоклеточный рак кожи наружного слухового прохода (T4N0M0), хирургическое вмешательство ограничилось неполной латеральной резекцией. Отдаленные метастазы реализовались через 19,6 мес. Операции в отношении регионарных лимфоколлекторов обоим пациентам выполнены не были.

В нашем исследовании только 2 (4,4 %) пациента живы с проявлениями основного заболевания. Один из них получил комбинированное лечение (субтотальную резекцию височной кости с последующей лучевой терапией) по поводу плоскоклеточного рака кожи наружного слухового прохода (T3N0M0). Выживаемость без признаков прогрессирования для этого больного составила 12,9 мес. Вид прогрессирования — локальный

рецидив в области кожи височной области, по поводу чего пациенту выполнено повторное хирургическое вмешательство в объеме удаления рецидивной опухоли. Гистологические края резекции — отрицательные. Второй больной отнесен ко 2-й группе лечения, оперирован в объеме субтотальной резекции височной кости по поводу базальноклеточного рака кожи наружного слухового прохода (T3N0M0). Выживаемость без признаков прогрессирования для этого пациента равнялась 46,2 мес. Вид прогрессирования — локальный рецидив с интракраниальным опухолевым компонентом, больному назначена паллиативная химиолучевая терапия. Пациент жив с проявлениями основного заболевания в течение 6,9 мес.

Нами были также оценены отдаленные результаты лечения для всех пациентов, которым выполнялись резекции височной кости различного объема (1-я и 2-я группы, $n = 33$) (табл. 4). Выявлено, что за время наблюдения прооперированных больных общая смертность составила 45,5 % ($n = 15$), смертность от рака — 33,3 % ($n = 11$), от иных причин — 12,1 % ($n = 4$). Прогрессирование заболевания зарегистрировано у 39,4 % больных ($n = 13$). Пятилетняя выживаемость составила: общая — $52,8 \pm 10,1$ % (медиана 59,8 мес), опухоль-специфическая — $59,3 \pm 10,6$ % (медиана не

Таблица 4. Отдаленные результаты лечения пациентов, получивших резекции височной кости различного объема (1-я и 2-я группы, $N = 33$)

Table 4. Long-term results of treatment of patients who received resections of the temporal bone of various volumes (groups 1 and 2, $N = 33$)

Отдаленные результаты лечения Long-term results of treatment	Число пациентов Number of patients	
	n	%
Прогрессирование Progression	13	39,4
Локальный рецидив Local recurrence	13	39,4
Метастазы: Metastases:		
регионарные regional	0	0
отдаленные remote	2	6,1
Умерли: Died:		
всего total deaths	15	45,5
от местно-распространенного рака кожи наружного уха of locally advanced outer ear skin cancer	11	33,3
от иных причин from other reasons	4	12,1

достигнута), без признаков прогрессирования — $50,2 \pm 14,0$ % (медиана 59,2 мес).

Была дана оценка отдаленных результатов лечения в зависимости от выбранной тактики для всех пациентов ($n = 45$) (табл. 5). Смертность от рака минимальна в 1-й группе (комбинированное/комплексное лечение). Различия достоверны как у пациентов 2-й группы (хирургическое лечение) ($p = 0,03$), так и у пациентов 3-й группы (другое лечение) ($p = 0,0004$). Также достоверны различия в частоте прогрессирования ($p = 0,041$ и $0,0016$ соответственно). Различия в смертности от рака и частоте прогрессирования между пациентами, получившими только хирургическое лечение, и пациентами 3-й группы не достигают уровня статистической значимости.

Таблица 5. Распределение пациентов по отдаленным результатам лечения в зависимости от его вида, n (%)

Table 5. Distribution of patients by long-term results of treatment, depending on its type, n (%)

Отдаленные результаты Long-term results	Лечение Treatment		
	комбинированное/комплексное, $n = 15$ combined/complex, $n = 15$	хирургическое, $n = 18$ surgical, $n = 18$	другое, $n = 12$ other, $n = 12$
Смертность Mortality	5 (33,3*)	10 (55,6*)	12 (100)
Смертность от рака Cancer mortality	2 (13,3)	9 (50,0**)	10 (83,3**)
Прогрессирование Progression	3 (20,0)	10 (55,6**)	10 (83,3**)

*Достоверные различия по сравнению с группой другого лечения, $p < 0,05$. **Достоверные различия по сравнению с группой комбинированного/комплексного лечения, $p < 0,05$.

*Significant differences compared with other treatment group, $p < 0.05$.

**Significant differences compared with combined/complex treatment, $p < 0.05$.

При оценке показателей выживаемости в группах при распределении больных по виду лечения лучшие результаты были продемонстрированы в 1-й группе (комбинированное/комплексное лечение), в которой 5-летняя выживаемость без признаков прогрессирования достигла $73,8 \pm 13,1$ %, 5-летняя опухоль-специфическая выживаемость — $82,5 \pm 11,3$ %, 5-летняя общая выживаемость — $64,6 \pm 12,8$ %. Эти же показатели для 2-й группы (только хирургическое лечение) были равны $40,4 \pm 13,0$ %, $45,8 \pm 13,5$ %, $45,8 \pm 13,5$ % соответственно. Худшая выживаемость отмечена в 3-й группе лечения, медиана выживаемости без признаков прогрессирования составила 4,5 мес, медиана общей выживаемости — 5,5 мес, медиана опухоль-специфической

выживаемости — 5,6 мес (табл. 6). Графики выживаемости в группах при распределении больных по виду лечения представлены на рис. 1–3, различия достоверны ($p < 0,05$). В группе комбинированного/комплексного лечения общая выживаемость ниже по сравнению с выживаемостью без признаков прогрессирования, так как некоторые больные умирали не от рака, а от иных сопутствующих заболеваний.

Нами оценены отдаленные результаты лечения в зависимости от объемов оперативных вмешательств (табл. 7). Смертность после латеральной резекции самая низкая, достоверно ниже, чем после неполной лате-

ральной ($p = 0,043$). Смертность от рака и прогрессирование после латеральной резекции также реже регистрировались, но различия недостоверны, как и различия выживаемости.

Мы рассмотрели следующие факторы, способные неблагоприятно влиять на показатели выживаемости больных с местно-распространенным раком кожи наружного уха: пол (м/ж), возраст (лет), характер опухолевого процесса (первичный/рецидивный), степень гистологической дифференцировки, первичную локализацию опухоли (наружный слуховой проход/ушная раковина), размер новообразования (см), наличие

Таблица 6. Показатели выживаемости больных, распределенных по виду лечения в группы ($M \pm \sigma$), %

Table 6. Survival rates of patients, divided by type of treatment into groups ($M \pm \sigma$), %

Выживаемость Survival	Общая Overall	Опухоль-специфическая Tumor-specific	Без признаков прогрессирования Progression-free
1-я группа (комбинированное/комплексное), $n = 15$ 1 st group (combined/complex), $n = 15$			
1-летняя 1 year old	79,0 $\pm$ 10,8	91,7 $\pm$ 8,0	92,3 $\pm$ 7,4
3-летняя 3 year old	64,6 $\pm$ 12,8	82,5 $\pm$ 11,3	73,8 $\pm$ 13,1
5-летняя 5 year old	64,6 $\pm$ 12,8	82,5 $\pm$ 11,3	73,8 $\pm$ 13,1
Медиана, мес Median, month	Не достигнута Not reached	Не достигнута Not reached	Не достигнута Not reached
2-я группа (хирургическое), $n = 18$ 2 nd group (surgical), $n = 18$			
1-летняя 1 year old	75,6 $\pm$ 10,6	75,6 $\pm$ 10,6	76,3 $\pm$ 10,4
3-летняя 3 year old	61,9 $\pm$ 12,4	61,9 $\pm$ 12,4	55,5 $\pm$ 12,7
5-летняя 5 year old	45,8 $\pm$ 13,5	45,8 $\pm$ 13,5	40,4 $\pm$ 13,0
Медиана, мес Median, month	50,7	50,7	34,1
3-я группа (другое), $n = 12$ 3 rd group (other), $n = 12$			
1-летняя 1 year old	8,3 $\pm$ 8,0	12,5 $\pm$ 11,3	—
3-летняя 3 year old	—	—	—
Медиана, мес Median, month	5,5	5,6	4,5

Примечание. σ — стандартная ошибка среднего.

Note. σ is the standard error of the mean.

Таблица 7. Распределение пациентов по отдаленным результатам лечения в зависимости от объемов оперативных вмешательств

Table 7. Distribution of patients by long-term results of treatment, depending on the volume of surgical interventions

Показатели лечения Treatment rates	Вид резекции Resection type		
	Латеральная, <i>n</i> = 11 Lateral, <i>n</i> = 11	Субтотальная, <i>n</i> = 16 Subtotal, <i>n</i> = 11	Неполная латеральная, <i>n</i> = 6 Incomplete lateral, <i>n</i> = 11
Отдаленные результаты, <i>n</i> (%) Long-term results, <i>n</i> (%)			
Смертность Mortality	3 (27,3)	7 (43,8)	5 (83,3*)
Смертность от рака Cancer mortality	2 (18,2)	6 (37,5)	3 (50,0)
Прогрессирование Progression	2 (18,2)	8 (50,0)	3 (50,0)
5-летняя выживаемость (<i>M</i> ± <i>σ</i>), % (медиана, мес) 5-year survival rate (<i>M</i> ± <i>σ</i>), % (median, months)			
Общая Overall	67,5 ± 15,5 (не достигнута) (unachieved median)	48,9 ± 14,8 (56,1)	41,7 ± 22,2 (24,5)
Опухоль-специфическая Tumor-specific	77,1 ± 14,4 (не достигнута) (unachieved median)	53,0 ± 15,5 (не достигнута) (unachieved median)	50,0 ± 25,0 (63,9)
Без прогрессирования No progression	77,1 ± 14,4 (не достигнута) (unachieved median)	50,2 ± 14,0 (51,2)	25,0 ± 21,7 (25,1)

*Достоверные различия по сравнению с латеральной резекцией, $p < 0,05$.

Примечание. σ – стандартная ошибка.

*Significant differences compared with lateral resection, $p < 0.05$.

Note. σ – standard error.

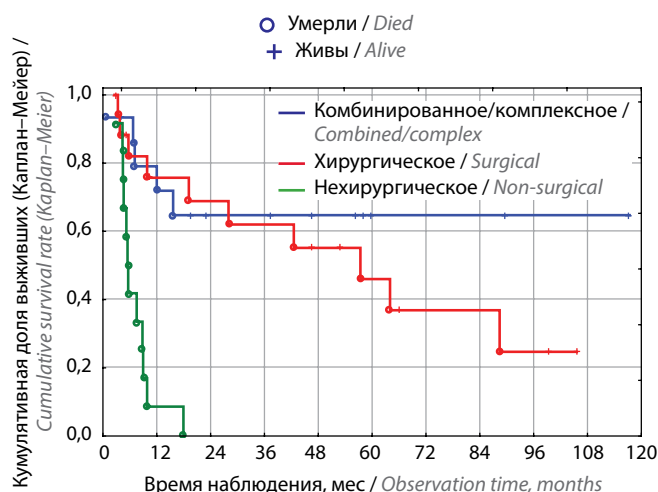


Рис. 1. Общая выживаемость в группах при распределении больных по виду лечения, $p = 0,0007$

Fig. 1. Overall survival in groups with the distribution of patients by type of treatment, $p = 0.0007$

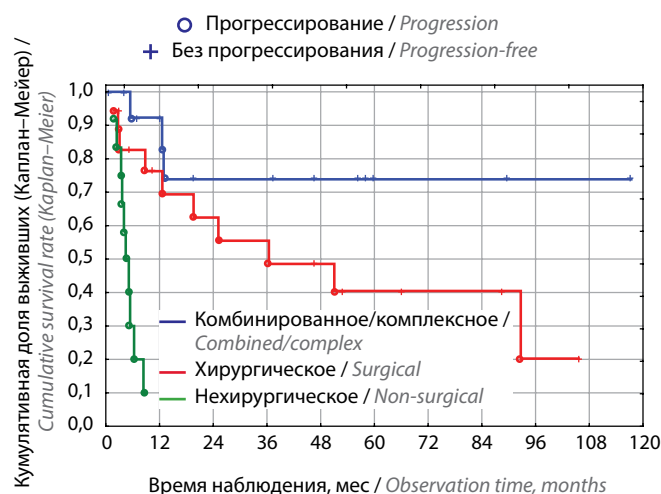


Рис. 2. Выживаемость без признаков прогрессирования в группах при распределении больных по виду лечения, $p = 0,0004$

Fig. 2. Survival without signs of progression in groups with the distribution of patients by type of treatment, $p = 0.0004$

метастазов в лимфоузлах шеи (pN0/pN⁺), стадию cTNM по системе стадирования University of Pittsburgh, стадию cTNM для карциномы кожи (TNM/AJCC 8-е изд.), деструкцию костных структур латерального отдела основания черепа по данным предоперационной лучевой диагностики (да/нет), группу лечения (комбинированное/хирургическое/консервативное), факт выполнения операции; использовались шкала ECOG—ВОЗ и индекс Карновского.

По данным однофакторного регрессионного анализа по Коксу для всех пациентов значимыми факторами, влияющими на показатели выживаемости, стали: группа лечения ($p = 0,00013$, отношение рисков (ОР) 4,69; 95 % доверительный интервал (ДИ) 2,13–10,32) и факт проведения операции ($p = 0,00007$, ОР 0,1; 95 % ДИ 0,03–0,31) для безрецидивной выживаемости. Факт операции (резекция височной кости любого объема) оказался важным прогностически благоприятным фактором, способным влиять на все виды выживаемости.

Для пациентов, которым выполнялись резекции височной кости различного объема (1-я и 2-я группы лечения), мы рассмотрели в однофакторном регрессионном анализе по Коксу дополнительно следующие факторы: распространенность опухоли по системе стадирования University of Pittsburgh (pT1/pT2/pT3/pT4 и (pT1 + pT2)/(pT3 + pT4)), поражение лицевого нерва (да/нет) и височно-нижнечелюстного сустава (да/нет), объем операции (неполная латеральная/латеральная/субтотальная резекция пирамиды височной кости),

наличие опухоли в крае резекции (+/–), фасциально-фулярное иссечение клетчатки шеи (да/нет), факт операции на околоушной слюнной железе (да/нет), объем операции на околоушной слюнной железе (паротидэктомия/субтотальная резекция), способ реконструкции послеоперационного дефекта, поражение скуловой кости/скуловой дуги/ветви нижней челюсти с учетом данных предоперационной лучевой диагностики (компьютерная, магнитно-резонансная томография) и данных, полученных интраоперационно.

Факторы, значимые при однофакторном анализе, были включены в многофакторный регрессионный анализ, выполненный методом пошагового включения. В результате многофакторного регрессионного анализа по Коксу нами выявлены независимые факторы, значимо влияющие на выживаемость (табл. 8). При положительном гистологическом крае резекции риск смерти пациента повышается в 10,6 раза ($\text{Exp}(B) = 10,611$), при наличии признаков костной деструкции ветви нижней челюсти/скуловой кости – в 4,6 раза ($\text{Exp}(B) = 4,65$). Поражение лицевого нерва оказалось самым неблагоприятным фактором, снижающим опухоль-специфическую выживаемость: при его наличии риск смерти в связи с основным заболеванием повышается в 19 раз ($\text{Exp}(B) = 19,146$).

Поражение лицевого нерва оказалось самым неблагоприятным фактором, снижающим опухоль-специфическую выживаемость (см. табл. 8). Все оперированные пациенты с поражением лицевого нерва ($n = 9$)

Таблица 8. Влияние независимых факторов на показатели выживаемости (многофакторный регрессионный анализ по Коксу)

Table 8. Influence of independent factors on survival rates (multivariate Cox regression analysis)

Факторы влияния Factors of influence	Коэффициент регрессионного уравнения B Regression equation coefficient B	Стандартная ошибка B Standard error B	Критерий Вальда Wald criterion	Значение <i>p</i> <i>p</i> -value	Exp(B)	95 % ДИ для Exp(B) 95 % CI for Exp(B)	
						нижний lower	верхний upper
Общая выживаемость Overall survival							
Положительный край резекции Positive margin of resection	2,362	0,635	13,844	0,0001	10,611	3,058	36,820
Деструкция ветви нижней челюсти/ скуловой кости Destruction of the ramus of the mandible/ zygomatic bone	1,537	0,694	4,905	0,027	4,650	1,193	18,116
Опухоль-специфическая выживаемость Tumor-specific survival							
Поражение лицевого нерва Facial nerve damage	2,952	0,792	13,898	0,0001	19,146	4,056	90,388

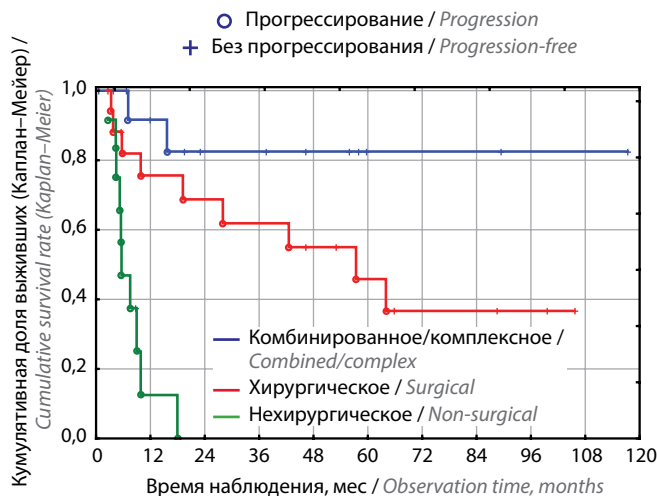


Рис. 3. Опухоль-специфическая выживаемость в группах при распределении больных по виду лечения, $p = 0,00041$

Fig. 3. Tumor-specific survival in groups with the distribution of patients by type of treatment, $p = 0,00041$

умерли от рака. Отдаленные результаты лечения в зависимости от наличия поражения лицевого нерва представлены в табл. 9. Различия статистически достоверны.

Таблица 9. Зависимость отдаленных результатов лечения от наличия поражения лицевого нерва

Table 9. Dependence of long-term results of treatment on the presence of lesions of the facial nerve

Показатели лечения Treatment rates	Поражение лицевого нерва Facial nerve damage		<i>p</i>
	нет, <i>n</i> = 24 no, <i>n</i> = 24	есть, <i>n</i> = 9 yes, <i>n</i> = 24	
Отдаленные результаты лечения больных, <i>n</i> (%) Long-term results of treatment patients, <i>n</i> (%)			
Смертность Mortality	6 (25,0)	9 (100,0)	0,0001
Смертность от рака Cancer mortality	2 (8,3)	9 (100,0)	0,00001
Прогрессиرو- вание Progression	4 (16,7)	9 (100,0)	0,00001
5-летняя выживаемость (<i>M</i> ± <i>σ</i>), % (медиана, мес) 5-year survival rate (<i>M</i> ± <i>σ</i>), % (median, months)			
Общая Overall survival	72,2 ± 11,4 (не достигнута) (unachieved median)	11,1 ± 10,5 (11,4)	0,0004

Положительный гистологический край резекции оказался неблагоприятным фактором прогноза, значительно снижающим общую и безрецидивную выживаемости (табл. 10). Мы оценили отдаленные

Таблица 10. Зависимость отдаленных результатов комбинированного лечения от наличия опухоли в крае резекции

Table 10. Dependence of long-term results of combined treatment on the presence of a tumor at the edge of resection

Показатель лечения Treatment rate	Опухоль в крае резекции Tumor at the margin of resection		p
	нет, n = 21 no, n = 21	есть, n = 12 yes, n = 21	
Отдаленные результаты лечения у больных, n (%) Long-term results of treatment in patients, n (%)			
Смертность Mortality	5 (23,8)	10 (83,3)	0,0014
Смертность от рака Cancer mortality	2 (9,5)	9 (75,0)	0,0002
Прогрессиро- вание Progression	3 (14,3)	10 (83,3)	0,0002
5-летняя выживаемость (M ± σ), % (медиана, мес) 5-year survival rate (M ± σ), % (median, months)			
Общая Overall	73,6 ± 11,9 (не достигнута) (unachieved median)	14,1 ± 12,1 (8,9)	0,0002
Опухоль- специфиче- ская Tumor-specific	82,5 ± 11,5 (не достигнута) (unachieved median)	15,3 ± 13,1 (10,5)	0,00003
Без прогрес- сирования Progression-free	84,8 ± 10,0 (не достигнута) (unachieved median)	0 % (9,5)	0,00001

результаты комбинированного лечения в зависимости от наличия опухоли в крае резекции, различия в группах статистически достоверны.

Обсуждение

Рак кожи наружного уха отличается крайне агрессивным течением с поражением тканей околоушной слюнной железы, височно-нижнечелюстного сустава, костных структур латерального отдела основания черепа, мозговых оболочек и головного мозга. В тех случаях, когда возможно выполнение резекции височной кости, комбинированное/комплексное лечение (операция с последующей лучевой/химиолучевой терапией) является методом выбора.

Интерес, по-нашему мнению, представляют отдаленные результаты лечения в зависимости от объема оперативного вмешательства. Смертность после латеральной резекции оказалась самой низкой — достоверно ниже, чем после неполной латеральной ($p = 0,043$). При оценке отдаленных результатов (смертность от рака, прогрессирование и выживаемость) после латеральной и неполной латеральной резекций различия недостоверны.

Несмотря на это, мы считаем, что при распространении опухоли в наружный слуховой проход (T2 по системе стадирования University of Pittsburgh) минимальным объемом оперативного вмешательства является латеральная резекция височной кости. Данная операция предполагает резекцию наружного уха с прилежащими мягкими тканями и околоушной слюнной железой, остеотомию пирамиды с удалением костной части слухового прохода до барабанной полости. На наш взгляд, в клинических случаях с распространением опухолевого процесса за пределы наружного слухового прохода (T3 и T4 по системе стадирования University of Pittsburgh) должна выполняться операция большего объема — субтотальная резекция височной кости, включающая в себя в обязательном порядке расширенную мастоидэктомию.

В нашем исследовании показатели выживаемости (общая, опухоль-специфическая, без признаков прогрессирования) у пациентов, перенесших субтотальную резекцию, хуже, чем у больных, подвергнутых латеральной резекции (см. табл. 5). Это связано с тем, что субтотальная резекция височной кости выполнялась при более запущенном опухолевом процессе (T3 и T4 по системе стадирования University of Pittsburgh).

Нами обнаружено, что опухолевое поражение лицевого нерва (T4 по системе University of Pittsburgh) является наиболее неблагоприятным фактором прогноза, снижающим опухоль-специфическую выживаемость у больных местно-распространенным раком кожи наружного уха ($p = 0,0001$, ОР 19,146; 95 % ДИ 4,056–90,388), поэтому совершенно справедливым представляется выполнение в подобных клинических

случаях оперативного вмешательства большего объема, а именно субтотальной резекции височной кости. Не менее значимым фактором неблагоприятного прогноза, снижающим общую и безрецидивную выживаемость, оказался положительный гистологический край резекции. Это говорит о том, что в случаях значительной распространенности опухолевого процесса с поражением верхушки пирамиды височной кости, канала внутренней сонной артерии, а также ТМО (когда радикальность операции крайне сомнительна) хирургическое лечение не показано.

Заключение

На уникальном клиническом материале (данные 45 пациентов) проведена сравнительная оценка эффективности различных методов лечения больных местно-распространенным раком кожи наружного уха. Нами достоверно выявлено, что комбинированный способ лечения, а именно резекция височной кости с последующей лучевой/химиолучевой терапией (СОД >60 Гр конкурентно с цисплатином) обеспечивают лучшие показатели выживаемости в сравнении с другими вариантами лечения. Система стадирования злокачественных опухолей, локализованных в структурах уха (University of Pittsburgh), позволяет наиболее точно оценивать распространение опухолевого процесса на анатомически значимые структуры височной кости [29]. Широкое применение данной системы в клинической практике позволит наиболее точно определять прогноз заболевания и адекватно оценивать возможности хирургического вмешательства в каждом конкретном случае.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bacciu A., Clemente I.A., Piccirillo E. et al. Guidelines for treating temporal bone carcinoma based on long-term outcomes. *Otol Neurotol* 2013;34(5): 898–907.
DOI: 10.1097/MAO.0b013e318281e0a9.
2. Lovin B.D., Gidley P.W. Squamous cell carcinoma of the temporal bone: a current review. *Laryngoscope Investig Otolaryngol* 2019;4(6):684–92.
DOI: 10.1002/lio2.330.
3. Пачес А.И. Опухоли головы и шеи. Клиническое руководство. 5-е изд., доп. и перераб. М.: Практическая медицина, 2013. С. 300–321. [Paches A.I. Head and neck tumors. Clinical guideline. 5th edn., updated and revised. Moscow: Prakticheskaya meditsina, 2013. Pp. 300–321. (In Russ.)].
4. Антонив В.Ф., Попадюк В.И., Чернолев А.И. Первично-множественный метастатический рак уха (клиническое наблюдение). *Вестник оториноларингологии* 2016;3:30–2. [Antoniv V.F., Popadyuk V.I., Chernolev A.I. Multiple primary metachronous cancer of the ear (a case report). *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology* 2016;81(3):30–2. (In Russ.)].
DOI: 10.17116/otorino201681330-32.
5. Чернолев А.И., Попадюк В.И. Злокачественные опухоли наружного уха. Здоровье и образование в XXI веке 2010;12(4):437–38. [Chernolev A.I., Popadyuk V.I. Malignant tumors of the external ear. *Zdorovie i obrazovanie v 21 veke = Health and education in the 21st century* 2010;12(4):437–38. (In Russ.)].
6. Бадалян А.Г., Мудунов А.М. Хирургическое лечение местно-распространенного рецидивного рака кожи наружного уха. Случай из практики. *Опухоли головы и шеи* 2013;3:43–6. [Badalyan A.G., Mudunov A.M. Surgical treatment for locally advanced recurrent cancer of the external ear. A clinical note. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2013;3:43–6. (In Russ.)].
7. Moffat D.A., Sherryi A.W., Hardy D.G. The outcome of radical surgery and postoperative radiotherapy for squamous carcinoma of the temporal bone. *Laryngoscope* 2005;115(2):341–7.
DOI: 10.1097/01.mlg.0000154744.71184.c7.
8. Бадван Х.М. Рецидивы злокачественных новообразований уха (клиника, диагностика, лечение: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.04 / Рос. ун-т дружбы народов. М., 1996. [Badvan H.M. Relapses of malignant neoplasms of the ear (clinic, diagnosis, treatment): Abstract of the dis. ... doctor of med. sciences: 14.00.04 / Russian university of friendship of peoples. Moscow, 1996. (In Russ.)].

9. Kinney S.E., Benjamin G.W. Malignancies of the external ear canal and temporal bone: Surgical techniques and results. *Laryngoscope* 1987;97(2):158–64. DOI: 10.1288/00005537-198702000-00006.
10. Prasad S.C., Janecka I.P. Efficacy of surgical treatments for squamous cell carcinoma of the temporal bone: A literature review. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1994;110(3):270–80. DOI: 10.1177/019459989411000303.
11. Parsons H., Lewis J. Subtotal resection of the temporal bone for cancer of the ear. *Cancer* 1954;7(5):995–1001. DOI: 10.1002/1097-0142(195409)7:5<995::aid-cnrc2820070524>3.0.co;2-a.
12. Conley J.J., Novack A.J. The surgical treatment of malignant tumors of the ear and temporal bone. *AMA Arch Otolaryngol* 1960;71:635–52. DOI: 10.1001/archotol.1960.03770040035006.
13. Graham M.D., Salaloff R.T., Kemink J.L. et al. Total en bloc resection of the temporal bone and carotid artery for malignant tumors of the ear and temporal bone. *Laryngoscope* 1984;94(4):528–33. DOI: 10.1288/00005537-198404000-00019.
14. Paaske P.B., Witten J., Schwer S. et al. Results in Treatment of Carcinoma of the External Auditory Canal and Middle Ear. *Cancer* 1987;59(1):156–60. DOI: 10.1002/1097-0142(19870101)59:1<156::aid-cnrc2820590130>3.0.co;2-#.
15. Moffat D.A., Grey P., Ballagh R.H. et al. Extended temporal bone resection for squamous cell carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;116(6):617–23. DOI: 10.1016/S0194-5998(97)70237-7.
16. Иванов Д.С. Блок-резекция пирамиды височной кости в структуре хирургического лечения больных с новообразованиями латерального отдела основания черепа: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.18. СПб., 2018. 23 с. Доступно по: <https://dlib.rsl.ru/01008717409>. [Ivanov D.S. Block resection of the temporal bone pyramid in the structure of surgical treatment of patients with neoplasms of the lateral part of the skull base: Abstract of the dis. ... doctor of med. sciences: 14.01.18. St. Petersburg, 2018. 23 p. Available at: <https://dlib.rsl.ru/01008717409>. (In Russ.)].
17. Chi F.L., Gu F.M., Dai C.F. et al. Survival outcomes in surgical treatment of 72 cases of squamous cell carcinoma of the temporal bone. *Otol Neurotol* 2011;32(4):665–9. DOI: 10.1097/MAO.0b013e318210b90f.
18. Mazzoni A., Zanoletti E., Marioni G. et al. En bloc temporal bone resections in squamous cell carcinoma of the ear. Technique, principles, and limits. *Acta Otolaryngol* 2016;136(5):425–32. DOI: 10.3109/00016489.2015.1126352.
19. Kinney S.E. Squamous cell carcinoma of the external auditory canal. *Am J Otol* 1989;10(2):111–6.
20. Shih L., Crabtree J.A. Carcinoma of the external auditory canal: an update. *Laryngoscope* 1990;100(11):1215–8. DOI: 10.1288/00005537-199011000-00016.
21. Cristalli G., Mancio V., Pichi B. et al. Treatment and outcome of advanced external auditory canal and middle ear squamous cell carcinoma. *J Craniofac Surg* 2009;20(3):816–21. DOI: 10.1097/SCS.0b013e3181a14b99.
22. Gidley P.W., Thompson C.R., Roberts D.B. et al. The oncology of otology. *Laryngoscope* 2012;122(2):393–400. DOI: 10.1002/lary.22402.
23. Moody S.A., Hirsch B.E., Myers E.N. Squamous cell carcinoma of the external auditory canal: an evaluation of a staging system. *Am J Otol* 2000;21(4):582–8. PMID: 10912706.
24. Morris L.G., Mehra S., Shah J.P. et al. Predictors of survival and recurrence after temporal bone resection for cancer. *Head Neck* 2012;34(9):1231–9. DOI: 10.1002/hed.21883.
25. Shiga K., Ogawa T., Maki A. Concomitant chemoradiotherapy as a standard treatment for squamous cell carcinoma of the temporal bone. *Skull Base* 2011;21(3):153–8. DOI: 10.1055/s-0031-1275244.
26. Zanoletti E., Marioni G., Sritoni P. et al. Temporal bone squamous cell carcinoma: analyzing prognosis with univariate and multivariate models. *Laryngoscope* 2014;124(5):1192–8. DOI: 10.1002/lary.24400.
27. Manolidis S., Pappas D. Jr., Doersten V.P. et al. Temporal bone and lateral skull base malignancy: experience and results with 81 patients. *Am J Otol* 1998;19(6 Suppl): 1–15. PMID: 9827809.
28. Testa J.R., Fukuda Y., Kowalski L.P. Prognostic factors in carcinoma of the external auditory canal. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;123(7):720–4. DOI: 10.1001/archotol.1997.01900070064010.
29. Arriaga M., Curtin H., Takahashi H. et al. Staging proposal for external auditory meatus carcinoma based on preoperative clinical examination and computed tomography findings. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1990;99(9 Pt 1):714–21. DOI: 10.1177/000348949009900909.

Вклад авторов

А.М. Мудунов: руководство исследовательской группой, выполнение операций, получение данных для анализа, научное редактирование статьи; Е.Г. Хазарова: обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи; М.В. Болотин: выполнение операций, наблюдение пациентов.

Authors' contributions

A.M. Mudunov: leadership of the research team, performing operations, obtaining data for analysis, scientific editing of the article; E.G. Khazarova: review of publications on the article's theme, obtaining data for analysis, analysis of the received data, article writing; M.V. Bolotin: performing operations, observation of patients.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.М. Мудунов / A.M. Mudunov: <https://orcid.org/0000-0002-0918-3857>
Е.Г. Хазарова / E.G. Khazarova: <https://orcid.org/0000-0002-6633-0892>
М.В. Болотин / M.V. Bolotin: <https://orcid.org/0000-0001-7534-6565>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 20.10.2020. Принята к публикации: 19.03.2021.

Article submitted: 20.10.2020. Accepted for publication: 19.03.2021.

DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-1-24-33



Принципы лучевой терапии рака гортани

С.Б. Алиева¹, Р.И. Азизян¹, А.М. Мудунов², И.А. Задеренко¹, Н.А. Дайхес⁴, В.З. Доброхотова^{1,5},
Е.Н. Новожилова³, С.С. Решульский⁴, Т.Н. Борисова¹, В.В. Виноградов⁴

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

²Клинический госпиталь «Лапино»; Россия, 143081 Московская обл., Одинцовский р-н, д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111;

³ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница №62 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 143423 Московская область, Красногорский р-н, п/о Степановское, пос. Истра, 27;

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства»; Россия, 123182 Москва, Волоколамское шоссе, 30, корп. 2;

⁵ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России; Россия, 119991 Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4

Контакты: Севил Багатуровна Алиева drsevil@mail.ru

Лучевая терапия широко применяется как один из основных методов специфического лечения рака гортани. В настоящее время радиотерапевтическая техника для лечения больных раком головы и шеи представлена в основном линейными ускорителями электронов, способными создать индивидуальные, сложные конфигурации объемов облучения. В статье описаны новые технологии лучевой терапии заболевания на ранних и местно-распространенных стадиях, принципы органосохраняющего лечения при опухолях гортани, показания к пред- и послеоперационному облучению, методы профилактики посттерапевтических осложнений.

Ключевые слова: рак гортани, лучевая терапия, органосохраняющее лечение

Для цитирования: Алиева С.Б., Азизян Р.И., Мудунов А.М. и др. Принципы лучевой терапии рака гортани. Опухоли головы и шеи 2021;11(1):24–33.

Principles of radiotherapy for laryngeal cancer

S.B. Alieva¹, R.I. Azizyan¹, A.M. Mudunov², I.A. Zaderenko¹, N.A. Daykhes⁴, V.Z. Dobrokhotova^{1,5}, E.N. Novozhilova³,
S.S. Reshulskiy⁴, T.N. Borisova¹, V.V. Vinogradov⁴

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

²Lapino Clinical Hospital, 111 1st Uspenskoe Hwy, Lapino Village, Odintsovsky Dst., Moscow Region 143081, Russia;

³Moscow Cancer Hospital No. 62, Moscow Healthcare Department; 27, Istra Village, Stepanovskoe, Krasnogorskiy Dst., Moscow Region 143423, Russia;

⁴National Medical Research Center for Otorhinolaryngology, Federal Medico-Biological Agency of Russia; Bld. 2, 30 Volokolamskoe Hwy, 123182, Moscow, Russia;

⁵I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; Bld. 4, 2 Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow 119991, Russia

Contacts: Sevil Bagaturovna Alieva drsevil@mail.ru

Radiation therapy as one of the main specific method of treatment is widely used to treat patients with laryngeal cancer. Currently, the main radiotherapy technique for the treatment of patients with head and neck cancer is linear electron accelerators that can provide individual, complex configurations of radiation volumes. The article presents new modern technologies of radiation therapy in the early and locally-advanced stages of the disease, principles of organ-preservation treatment in laryngeal tumors, indications for pre- and postoperative radiation, methods of prevention of post-therapeutic complications.

Key words: laryngeal cancer, radiation therapy, organ-preservation therapy

For citation: Alieva S.B., Azizyan R.I., Mudunov A.M. et al. Principles of radiotherapy for laryngeal cancer. Opuholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2021;11(1):24–33. (In Russ.).

Введение

Лучевая терапия — один из основных методов специфического лечения больных раком гортани. Высокая ее эффективность при ранних стадиях заболевания обеспечивает полную реабилитацию пациентов и возврат их к активной трудовой деятельности [1–3]. Как самостоятельный метод лучевая терапия впервые была применена в 1922 г., когда на Международном конгрессе оториноларингологов в Париже прозвучал доклад об успешном излечении 6 больных раком гортани. С тех пор началось целенаправленное изучение возможностей лучевой терапии. На ранних стадиях опухолевого процесса она может применяться самостоятельно, при местно-распространенных опухолях — в комбинации с хирургическим лечением и/или лекарственной терапией, улучшая локорегионарный и системный эффект и, соответственно, повышая общую выживаемость больных. Существует множество методов и вариантов дистанционной, внутриволостной и интерстициальной лучевой терапии. Выбор одного из них базируется на учете ряда факторов: формы и расположения опухоли, технических возможностей конкретного учреждения и принятых в нем протоколов. Лучевая терапия сегодня предоставляет большие технические и методические возможности для оказания эффективной помощи больным на всех этапах развития опухолевого процесса. Большинство онкологических учреждений на территории России располагают возможностью проведения конформной лучевой терапии, которая считается идеальным вариантом лечения опухолей головы и шеи.

Конформная лучевая терапия

В настоящее время радиотерапевтическая техника для лечения больных раком головы и шеи представлена в основном линейными ускорителями электронов, способными создавать индивидуальные, сложные конфигурации объемов облучения. Внедрение в клиническую практику современной компьютерной технологии трехмерного планирования облучения, новых способов предлучевой топометрической подготовки и контроля эффективности открывает широкие возможности для улучшения результатов лечения (рис. 1). Конформное облучение с трехмерным планированием позволяет сделать оптимальным соотношение дозы радиации, подводимой к опухоли, и дозы, подводимой к окружающим нормальным тканям. Такое качество топометрической подготовки и выбор условий облучения с концентрацией максимума дозы на уровне опухоли при минимальном повреждении граничащих с ней органов и тканей определяет эффективность современной лучевой терапии [4, 5].

На 1-м этапе с использованием современных топометрических методов уточняют первоначальный объем опухоли в трехмерном изображении. Предлучевая то-



Рис. 1. Современный линейный ускоритель

Fig. 1. Modern linear accelerator



Рис. 2. Укладка и фиксация пациента во время сеанса лучевой терапии

Fig. 2. Placement of a patient during radiotherapy session

пометрическая подготовка начинается с исследования на симуляторе компьютерной томографии в наиболее удобном, легко воспроизводимом положении, идентичном таковому при сеансе лучевой терапии (рис. 2). Оптимальная иммобилизация пациента осуществляется с помощью подголовника и термопластической маски, которая должна плотно прилегать к коже пациента.

В соответствии с рекомендациями, приведенными в докладах № 50 и 62 Международной комиссии по радиационным единицам и измерениям (International Commission on Radiation Units and Measurement), определяют макрообъем опухоли (gross tumor volume, GTV), который состоит из 2 частей: GTV первичной опухоли (GTVp) и GTV лимфатических узлов (GTVn). После этого определяют клинический объем облучаемых тканей (clinical target volume, CTV), который включает зону исходной локализации первичной опухоли, зону предполагаемого регионарного субклинического распространения опухоли на расстоянии 0,5–2,0 см от макрограницы опухоли и метастатически измененных лимфатических узлов в регионарных областях [5, 6].

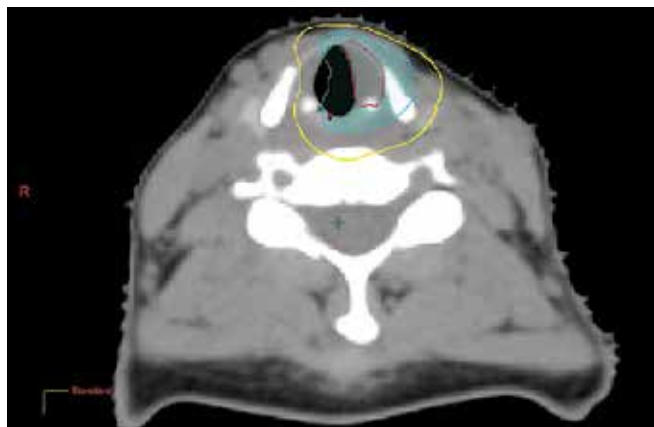


Рис. 3. Контуры объемов облучения. GTVp — первичная опухоль (красный контур); CTV — клинический объем высокого риска (голубой контур); PTV — планируемый объем (желтый контур)

Fig. 3. Contours of radiation volumes. GTVp — gross primary tumor volume (red contour); CTV — clinical target volume (blue contour); PTV — planning target volume (yellow contour)

Одновременно определяют планируемый объем облучаемых тканей (planning target volume, PTV), в который входит GTV и CTV с небольшим запасом тканей, граница которых проходит на расстоянии 0,3–0,5 см от границ радиационного поля с учетом погрешностей, возникающих при повторных укладках больного вследствие нарастания отека мягких тканей, снижения массы тела [7] (рис. 3).

План лучевой терапии оценивается по 2 основным параметрам: равномерности подведения к опухоли дозы облучения и дозой нагрузки на окружающие органы и ткани с учетом их толерантности к облучению. Основное преимущество конформного облучения — создание достаточно высокой дозы радиации в патологически измененных тканях с максимально возможным снижением ее в окружающих нормальных тканях.

Алгоритм лечения больных ранним раком гортани стадий T1, T2

Основная цель терапии рака гортани на ранних стадиях — излечение пациента с наилучшими функциональными результатами и наименьшим риском серьезных осложнений. О ранних стадиях говорят, если вероятность излечения с сохранением гортани высока. Сегодня наиболее эффективными методами лечения рака гортани на ранних стадиях считаются лучевая терапия как самостоятельный вариант и операция. При раке гортани I стадии 5-летняя выживаемость после лучевой терапии как самостоятельного варианта (с учетом больных, которым по поводу рецидива было выполнено «спасительное» хирургическое вмешательство) варьирует от 85 до 95 %, при II стадии — от 65 до 90 % [8]. В последнее десятилетие на смену классическим открытым доступам пришли новые техники, такие как трансоральная лазерная резекция и транс-

оральная лазерная микрохирургия, позволяющие выполнять достаточно большие радикальные оперативные вмешательства с удовлетворительным функциональным и косметическим результатом и не ухудшающие при этом отдаленные результаты лечения. Отбирая пациентов для хирургического вмешательства, врач должен быть уверен в возможности радикального оперативного вмешательства, так как это является одним из основных факторов, определяющих отдаленные результаты лечения [9]. При близко расположенных (<1 мм) отрицательных или при положительных краях резекции больному проводится повторная резекция гортани. Если удалось радикально удалить опухоль, то дополнительное послеоперационное облучение гортани после трансоральной лазерной резекции и трансорального лазерного микрохирургического вмешательства с рубцовыми изменениями в тканях не только не повышает эффективность лечения, но и наоборот, сопряжено с риском увеличения числа осложнений, в первую очередь постлучевых отеков и перихондритов, препятствующих своевременной реабилитации пациентов и распознаванию рецидивов опухоли.

Лучевая терапия часто рассматривается как наиболее предпочтительный метод, так как функциональные результаты, в частности качество голоса, оказываются статистически значимо лучшими, чем результаты хирургического лечения [10–11]. В рандомизированном исследовании было продемонстрировано, что по сравнению с трансоральной лазерной резекцией у пациентов, прошедших лучевую терапию, наблюдалась меньшая осиплость голоса, чем после хирургических вмешательств. Различий в локальном контроле, отдаленных результатах лечения и частоте сохранения гортани выявлено не было [12].

Алгоритм лечения больных местно-распространенным раком гортани

У больных с местно-распространенной стадией заболевания (III–IV) основным методом лечения признан комбинированный, заключающийся в использовании в различной последовательности лучевого и хирургического методов [13]. Традиционно на 1-м этапе выполняют ларингэктомию с шейной лимфодиссекцией (при метастазах в лимфатических узлах шеи). При наличии неблагоприятных прогностических факторов проводят послеоперационную лучевую терапию в сроки от 2 до 6 нед после хирургического вмешательства.

Комбинированное лечение рака гортани в последние годы претерпело определенные изменения. Стремление сохранить гортань со всеми ее функциями после радикального лечения стало причиной разработки варианта условно комбинированного лечения с индукционной химиотерапией на 1-м этапе. У больных с местно-распространенным раком гортани на 1-м

этапе проводят 2–3 курса индукционной лекарственной терапии. Если в процессе лечения выявляется высокая чувствительность опухоли к химиотерапии, которую отражает полный или частичный регресс первичного очага, то облучение осуществляют по радикальной программе. При уменьшении объема опухоли менее чем на 50 % пациента направляют на хирургическое лечение [14]. При небольших опухолях в стадии T3 без признаков поражения шейных лимфатических узлов в качестве органосохраняющего лечения используется одновременная химиолучевая терапия. В большом рандомизированном исследовании (RTOG 91–11) с участием 548 пациентов оценена эффективность 3 вариантов лечения пациентов раком гортани: индукционной, одновременной химиолучевой терапии и лучевой терапии как самостоятельного варианта [15]. Несомненное преимущество в плане сохранения гортани было отмечено в группе одновременной химиолучевой терапии, в которой сохранить орган удалось у 84 % пациентов (в группах индукционной химиолучевой терапии и лучевой терапии как самостоятельного варианта — у 72 и 67 % соответственно). Но 5-летняя выживаемость была одинаковой во всех группах — 55, 54 и 56 %. Эти выводы были подтверждены в ряде нерандомизированных исследований, в которых было показано, что химиолучевое лечение является эффективной стратегией сохранения гортани у определенной когорты больных и не ухудшает отдаленные результаты лечения.

Опухоли складочного отдела гортани: дозы, объемы облучения, фракционирование

Опухоли складочного отдела составляют около 20–30 % всех случаев рака гортани, характеризуются благоприятным прогнозом, ранней диагностикой (вследствие появления таких симптомов, как осиплость голоса, затруднение дыхания, афония), редким регионарным метастазированием (5–12 %), медленным ростом.

Лучевая терапия как самостоятельный вариант при раке складочного отдела гортани применяется только на I и II стадиях (T1–2N0M0), через 5 лет после лечения признаки опухоли отсутствуют у 70–80 % пациентов. При облучении опухоли T1–2 в CTV включают зону первичного поражения и субклинического распространения опухоли, простирающуюся на 0,5 мм от макрограницы опухоли. Профилактическое облучение регионарных шейных лимфатических узлов не проводится [16] (рис. 4).

При лучевой терапии рака гортани применяют методику классического фракционирования дозы: разовая очаговая доза (РОД) Гр/сут 5 раз в неделю в течение 6–7 нед до достижения суммарной очаговой дозы (СОД) 70 Гр (35 фракций).

Только при опухолях Tis–T2a возможно повышение РОД до 2,6 Гр с доведением СОД до 65,25 Гр, что суще-

ственно сокращает общее время лечения и улучшает показатели локального контроля без усиления токсичности при обязательном использовании режима 3D-конформной лучевой терапии или лучевой терапии с модуляцией интенсивности. Выбор такого режима облучения основан на результатах рандомизированного исследования Н. Yamazaki и соавт., опубликованного в 2006 г. У больных раком гортани T1N0M0 проведена лучевая терапия как самостоятельный вариант лечения, РОД составила 2 или 2,25 Гр. Отдаленные результаты лечения были лучше в группе больных, получавших дозу 2,25 Гр, частота 5-летнего локального контроля достигла в этой группе 92 % (в группе клас-

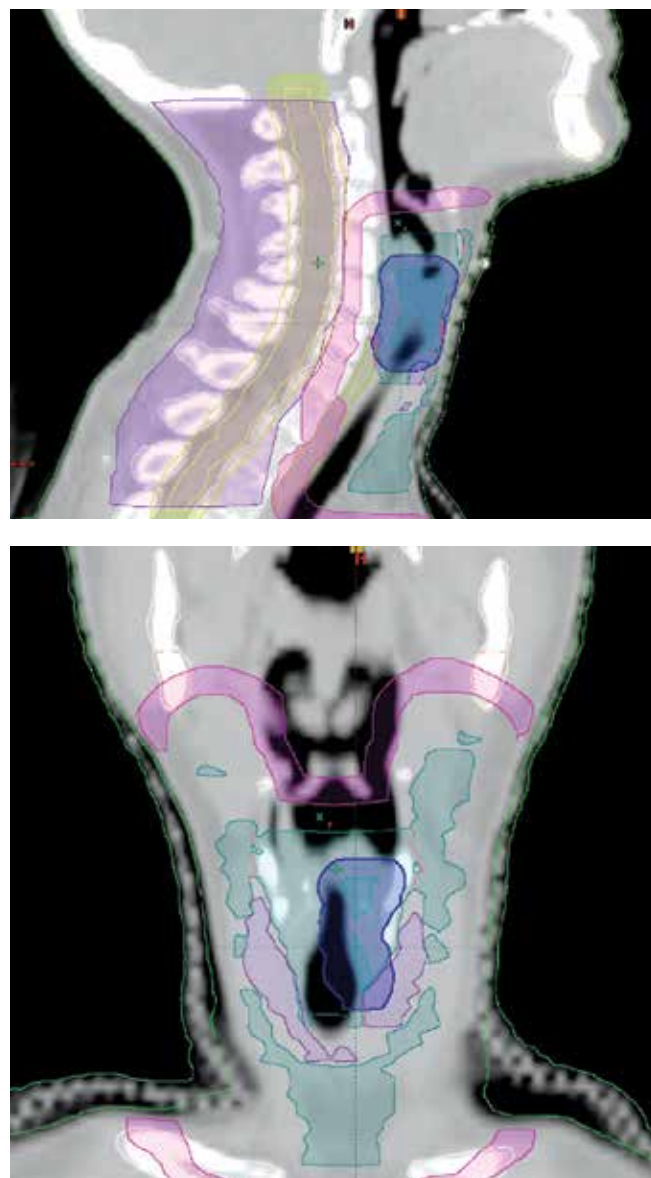


Рис. 4. Объем облучения при ранних стадиях рака складочного отдела гортани

Fig. 4. Radiation volume for early glottic carcinoma

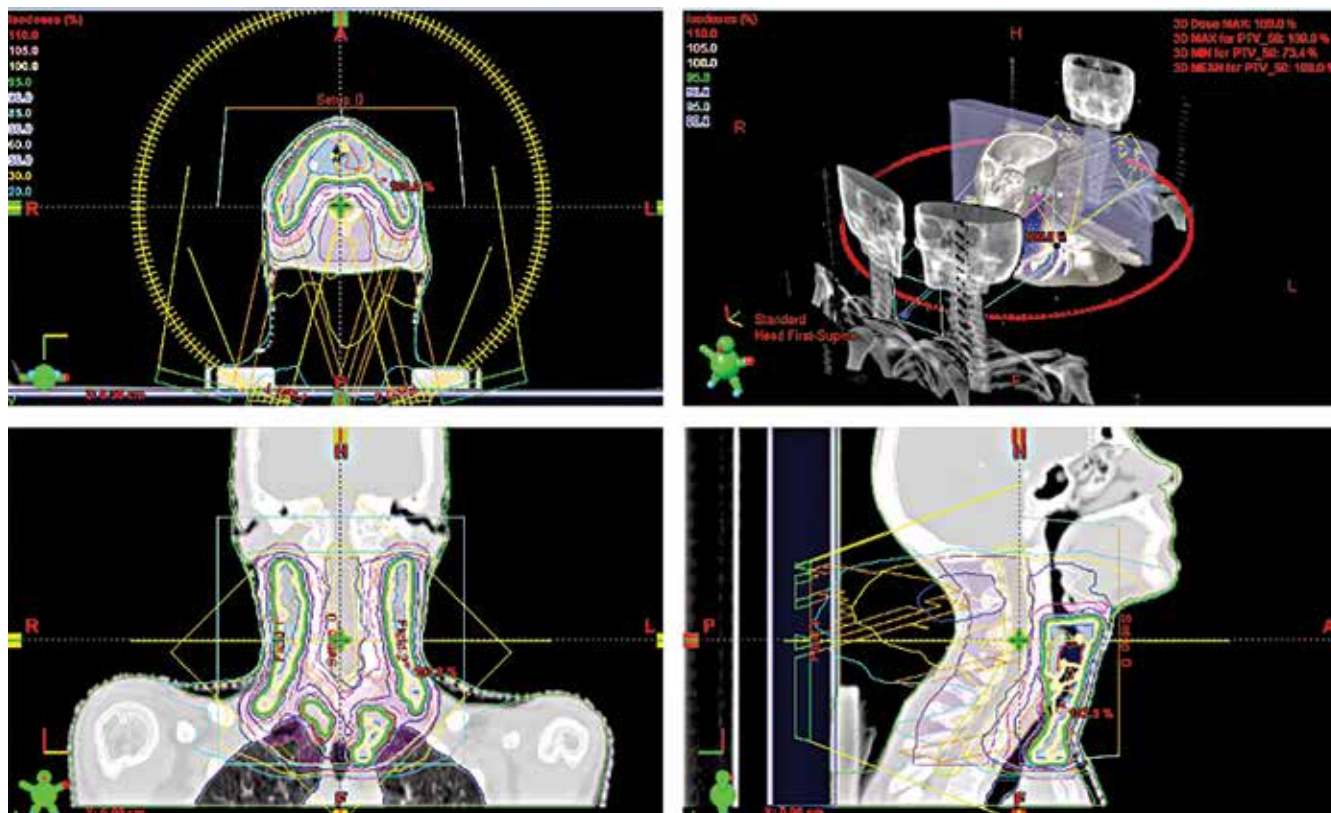


Рис. 5. Изодозное распределение при лучевой терапии местно-распространенного рака гортани с модуляцией интенсивности

Fig. 5. Isodose distribution during intensity modulated radiotherapy for locally advanced laryngeal cancer

сического фракционирования — 77 %). Увеличение РОД не усилило раннюю и позднюю посттерапевтическую токсичность [16].

При лучевой терапии опухолей складочного отдела гортани Т3, Т4 в СТВ включают зону первичного поражения, зону субклинического распространения опухоли и зоны регионарных лимфатических узлов II–IV уровней. У пациентов с местно-распространенными опухолями и наличием регионарных метастазов применение конформного облучения с модуляцией интенсивности позволяет подводить интегрированные дозы к различным объемам облучения без превышения толерантных доз облучения нормальных тканей при близком расположении опухоли к критическим структурам. Лучевая терапия с модуляцией интенсивности позволяет снизить дозу облучения слюнных желез и включить в единый объем облучения нижние шейные лимфатические узлы при переходе опухоли на подвязочное пространство (рис. 5) [17, 18].

Лечение проводится по методике классического фракционирования: по 2 Гр/сут 5 раз в неделю. Первичную опухоль и зоны регионарного метастазирования облучают до достижения СОД 50–56 Гр с последующим уменьшением полей и локальным облучением остаточной опухоли и метастатических узлов до достижения СОД 66–70 Гр [19].

Опухоли надскладочного отдела гортани: дозы, объемы облучения, фракционирование

Злокачественные новообразования гортани наиболее часто встречаются в надскладочном отделе (в 50–75 % случаев). Эти опухоли характеризуются длительным бессимптомным течением, быстрым ростом и высокой степенью метастазирования (40–60 %). Пациентам с ранними стадиями рака гортани надскладочного отдела назначают лучевую терапию как самостоятельный вариант или надскладочную ларингэктомию с адъювантным облучением или без него. При небольших первичных опухолях и больших метастатических узлах на шее чаще всего проводится комбинированное лечение с химиолучевой терапией на 1-м этапе и последующим хирургическим вмешательством по поводу остаточных метастатических лимфатических узлов на шее.

При проведении лучевой терапии опухолей надскладочного отдела гортани в СТВ включают зону первичного поражения, зону субклинического распространения и зоны регионарных лимфатических узлов II, III уровней с обеих сторон при опухолях в стадии Т1–2, II, III и IV уровней — при Т3–4. Лечение начинают с использования боковых фигурных полей с одновременным облучением зон регионарного метастазирования, с поэтапным уменьшением объема облучаемых

тканей после достижения СОД 46–50 Гр и последующим локальным облучением остаточной первичной опухоли и метастатических лимфатических узлов до достижения СОД 66–70 Гр [20, 21].

Опухоли подскладочного отдела гортани: дозы, объемы облучения, фракционирование

Опухоли подскладочного отдела гортани встречаются сравнительно редко — в 8–10 % случаев. Большинство пациентов при первичном обращении имеют уже местно-распространенный процесс. Для опухолей характерен инфильтративный характер роста с подслизистым распространением вниз (к трахее), вверх (к голосовым складкам и надскладочному отделу гортани), вперед (на противоположную сторону шеи). Опухоль в основном располагается в мягких тканях шеи, устойчива к ионизирующему излучению, метастазирует преимущественно в предларингеальные и претрахеальные лимфатические узлы. Возможно распространение на первые кольца трахеи. Предпочтение отдают комбинированному методу лечения — ларингэктомии с последующей лучевой терапией. При проведении лучевой терапии как самостоятельного варианта или в сочетании с химиотерапией в СТВ включают первичную опухоль среднего и нижнего отдела гортани и зоны регионарного метастазирования. СОД достигает 70 Гр. Облучение проводится ежедневно в РОД 2,0–2,5 Гр в течение 6–7 нед до достижения СОД 70 Гр.

Предоперационная лучевая терапия

Предоперационная лучевая терапия сравнительно редко применяется при опухолях гортани. Хирурги обычно предпочитают оперировать на необлученных тканях, когда имеется возможность оценки края операционной раны по замороженным тканевым срезам. Однако в некоторых случаях пациенты с неоперабельными, быстро растущими опухолями или пациенты, перенесшие экстренную трахеостомию, подвергаются предоперационной лучевой терапии. Также предоперационное облучение проводится при небольших первичных опухолях, хорошо поддающихся лучевой терапии, и больших метастатических лимфатических узлах на шее. В этих случаях обычно проводится самостоятельная химиолучевая терапия (облучение первичной опухоли) и предоперационное облучение регионарных зон с последующей операцией на шее. Данная тактика лечения особенно эффективна при наличии больших узлов на уровне нижней трети шеи и при необходимости отказа от использования высоких доз (70 Гр) для облучения зоны плечевого сплетения.

У большинства пациентов доза предоперационного облучения ограничивается необходимостью обработки зон субклинического распространения опухоли: СОД 46–50 Гр (23–25 фракций) достигается за 4–5 нед. При очень запущенных опухолях и необходимости

увеличения СОД до 60 Гр операцию обычно выполняют спустя 6–8 нед после окончания лучевой терапии, особенно при наличии довольно больших остаточных опухолевых узлов [22].

Послеоперационная лучевая терапия

Ларингэктомия — 1-й этап лечения местно-распространенного рака гортани. Общими показаниями к послеоперационной лучевой терапии считают наличие опухолевых клеток по краю операционного разреза, инфильтрацию мягких тканей шеи, экстракапсулярное распространение опухоли, инвазию в щитовидный хрящ, метастазы в лимфатических узлах шеи, переход на подвязочный отдел. В зону интенсивного облучения включают весь объем послеоперационного ложа опухоли и регионарные зоны.

При использовании общепринятых вариантов лучевой терапии в случае отрицательных краев резекции СОД 50 Гр подводится за 25 фракций, при положительных краях резекции, наличии метастатических лимфатических узлов шеи радиационные поля после достижения СОД 50 Гр уменьшают и более интенсивно облучают ложе опухоли и регионарные зоны с высоким риском рецидива опухоли, такие как зоны с экстракапсулярным распространением опухоли и края операционной раны с микрораспространением клеток опухоли. Эти зоны облучают до достижения СОД 66–70 Гр за 33–35 фракций. При переходе опухоли на подскладочный отдел добавляют бустерное облучение электронами области ларингостомы в дозе не более 10 Гр. Лучевую терапию следует начинать после заживления раны, обычно спустя 3–4 нед после операции. Предлучевую разметку полей облучения целесообразно проводить в первые 3–4 нед после операции.

Клинический опыт свидетельствует о том, что завершение комбинированного лечения в течение первых 11 нед обычно приводит к улучшению локорегионарного контроля и повышению выживаемости пациентов в сравнении с результатами лечения длительностью 13 нед [23–25].

Органосохраняющее лечение

Ведущим методом лечения местно-распространенного рака гортани на сегодняшний день остается комбинированный: выполняют ларингэктомию с пред- или послеоперационной лучевой терапией. Этот вариант лечения позволяет увеличить 5-летнюю выживаемость до 50–70 %. Возможности лучевой терапии и операции как самостоятельных вариантов лечения скромнее: 5 лет живут около 40–60 % пациентов. Основным камнем преткновения для большинства онкологов ведущих клиник мира продолжает оставаться выбор тактики лечения больных раком гортани в стадии T3N0–2M0 в связи с одинаковой, казалось бы, эффективностью различных методов. За последнее десятилетие

результаты проспективных рандомизированных исследований изменили стандарт лечения местно-распространенного рака гортани. При поражении надскладочного отдела гортани наиболее эффективной тактикой лечения признана химиолучевая терапия. Подскладочная локализация опухоли подразумевает выполнение ларингэктомии с послеоперационной лучевой терапией или без нее. Однако ларингэктомия влечет значительные функциональные, социальные и психологические последствия. В последние десятилетия комбинированное лечение, считавшееся ранее «золотым стандартом» для местно-распространенного рака гортани, все чаще заменяется органосохраняющими видами консервативного лечения. Но одновременно с этим сдвигом в стратегии лечения появились сообщения о снижении общей выживаемости при местно-распространенном раке гортани.

Ключевой среди исследований консервативного лечения рака гортани считалась работа, опубликованная в 1991 г. Министерством по делам ветеранов (Department of Veterans Affairs). Ее результаты впервые доказали возможность сохранения гортани у 64 % больных местно-распространенным раком гортани (T3–T4), прошедших консервативное лечение (индукционную химиолучевую терапию), при отсутствии ухудшения общей выживаемости в сравнении с группой пациентов, которые прошли стандартное комбинированное лечение [13]. В то же время в этом исследовании были представлены данные о снижении общей выживаемости больных раком гортани с распространенностью T3N0 после консервативного лечения (по сравнению с группой хирургического лечения) в связи с более высокой смертностью от причин, не связанных с основным заболеванием.

Дальнейшее изучение возможностей консервативных методов лечения привело к появлению более эффективного режима — одновременной химиолучевой терапии. Так, в рандомизированном исследовании A.A. Forastiere и соавт., опубликованном в 2003 г., были представлены результаты лечения больных раком гортани T3–T4, прошедших индукционную химиолучевую терапию, одновременную химиолучевую терапию и лучевую терапию в самостоятельном варианте. Несмотря на то что не было выявлено статистически значимых различий в общей выживаемости между группами, более высокие показатели локорегионарного контроля при сохранении гортани наблюдались в группе одновременной химиолучевой терапии [14]. В недавно опубликованном дополнении к этому исследованию были приведены результаты 10-летнего наблюдения и отмечена еще более выраженная тенденция к ухудшению выживаемости после одновременной химиолучевой терапии за счет смертности от сопутствующих заболеваний, возможно, связанной с токсичностью лечения [25].

В 2006 г. Н.Т. Hoffman и соавт., анализируя Национальную базу данных больных раком, обнаружили, что из всех видов онкологических заболеваний в Соединенных Штатах рак гортани оказался единственным, при котором было отмечено снижение выживаемости. При анализе материалов было установлено, что на фоне улучшения показателей выживаемости при ранних стадиях рака гортани продолжительность жизни пациентов с запущенными стадиями продолжает снижаться [26]. В 2012 г. P.T. Dziegielewski и соавт. изучили результаты лечения больных раком гортани в стадии T3 и T4a за 10 лет (1998–2008). Общая и безрецидивная выживаемость были лучше после комбинированного лечения (тотальной ларингэктомии в сочетании с лучевой терапией), чем после органосохраняющего лечения. При раке гортани в стадии T3 после комбинированного лечения 5-летняя выживаемость составила 70 %, после лучевой терапии — 18 %, после химиолучевого лечения — 52 %. При T4a она оказалась равной соответственно 49, 5 и 16 % [27]. В 2014 г. U.C. Megwalu и A.G. Sikora сделали аналогичные выводы об общей выживаемости, используя базу данных SEER. Они анализировали данные 5394 больных раком гортани III и IV стадии, пролеченных с 1992 по 2009 г. После хирургического лечения 2- и 5-летняя опухоль-специфичная выживаемость составила 70 и 64 %, после органосохраняющего лечения — 55 и 51 %. Эти же данные подтвердились при многофакторном анализе с учетом стадии, возраста, пола и семейного положения [28].

Все вышеперечисленное привело к тому, что за последние 15 лет возросла потребность в пересмотре тактики лечения местно-распространенного рака гортани. Со времени публикации Министерства по делам ветеранов накопились данные об ухудшении выживаемости, и это вызвало споры о том, можно ли применять выводы данного исследования ко всем стадиям местно-распространенного рака гортани. Популяционные исследования показали, что стратегия лечения должна быть выбрана с учетом особенностей конкретного пациента и что стадия T является лучшим прогностическим фактором выживаемости, чем стадия в целом. На основании исследований был сделан вывод о том, что ларингэктомия позволит улучшить показатели выживаемости и функциональные результаты лечения большинства пациентов со стадией T4a в сравнении с органосохраняющими методами лечения. Тем не менее продолжают споры о том, для каких опухолей в стадии T3 оптимальна химиолучевая терапия.

В Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Блохина были проанализированы результаты лечения 158 больных раком гортани в стадии T3N0M0. Были изучены возможности 4 вариантов специфического лечения — хирургического, лучевого, комбинированного и химиолучевого. После химиолучевого лечения с использованием цисплатина,

5-фторурацила, блеомицина в сочетании с облучением в дозе 65–70 Гр 5-летняя выживаемость составила 87 %, после хирургического лечения — 69,7 %, после комбинированного и лучевого — 66,2 и 45,9 % соответственно. Химиолучевое лечение оказалось неэффективным в 22,4 % случаев, хирургическое — в 28,9 %, комбинированное и лучевое — в 31,5 и 41,7 % соответственно. Органосохраняющие оперативные вмешательства без использования других методов лечения выполнены у 30,3 % больных, в комбинации с другими методами — у 58 %. Таким образом, предпочтительным методом лечения больных раком гортани в стадии T3N0M0 оказалось химиолучевое лечение. Тем не менее надо помнить, что такие высокие показатели выживаемости были в группе больных с благоприятным прогнозом. Пациенты с плохим прогнозом нуждались в хирургическом лечении в связи со стенозом гортани либо неэффективностью консервативной терапии [29].

Таким образом, у больных раком гортани III стадии с благоприятным прогнозом в качестве альтернативы тотальной ларингэктомии возможно проведение химиолучевого лечения со «спасительным» хирургическим вмешательством в случае неудачи лечения [30].

Согласно клиническим рекомендациям по лечению опухолей гортани Ассоциации онкологов России и Российского общества специалистов по опухолям головы и шеи (2020) определены следующие стандарты лечения местно-распространенных опухолей гортани в стадии T3N0–1M0:

1. Одновременная химиолучевая терапия (с использованием цисплатина) как самостоятельный вариант.
2. Ларингэктомия с операцией на регионарных путях лимфооттока или без нее в комбинации с лучевой или химиолучевой терапией или без нее.
3. Индукционная полихимиотерапия (5-фторурацил, цисплатин и таксотер) в комбинации с лучевой терапией [31].

У пациентов с высоким риском или с противопоказаниями к назначению цисплатина, такими как почечная и сердечно-сосудистая недостаточность, нарушение слуха, нейропатия, плохое соматическое состояние, пожилой возраст, рефрактерность к терапии препаратами платины, облучение проводится на фоне введения цетуксимаба в дозе 400 мг/м² за 1 нед до начала облучения и далее каждую неделю по 250 мг/м² в течение всего курса лучевой терапии [32].

Таким образом, химиолучевая терапия представляется перспективным методом лечения больных местно-распространенным плоскоклеточным раком гортани. Предпочтительным вариантом является одновременная химиолучевая терапия с использованием цисплатина. Роль индукционной химиотерапии с использованием трехкомпонентной схемы остается спорной, хотя она входила в протоколы органосохраняющего лечения рака гортани, но ни одно из исследований не проде-

монстрировало улучшения выживаемости по сравнению с одновременной химиолучевой терапией. При сочетании лучевой терапии с применением цетуксимаба общая выживаемость выше, чем при лучевой терапии как самостоятельном варианте, поэтому такое сочетание может применяться у пациентов с противопоказаниями к стандартной химиотерапии.

Одно из преимуществ консервативных методов лечения рака гортани — возможность сохранения гортани у большинства пациентов без ухудшения выживаемости с возможностью хирургического лечения в случае возникновения рецидива, несмотря на то что ни один химиолучевой протокол по органосохраняющему лечению не принес лучших результатов по сравнению с хирургическим методом.

Осложнения лучевой терапии

Одним из существенных факторов, ограничивающих возможность совершенствования химиолучевой терапии больных местно-распространенным плоскоклеточным раком гортани, является высокая токсичность, обуславливающая повреждение многих жизненно важных органов и тканевых систем примерно у 25–30 % больных и летальный исход в 2–5 % случаев непосредственно в процессе химиолучевого лечения. Токсические эффекты затрагивают преимущественно слизистую оболочку гортани, желудочно-кишечный тракт, систему кроветворения. Уже в течение 1-й недели лучевой терапии пациенты сталкиваются с изменением голоса, более выраженным при местно-распространенных злокачественных новообразованиях и менее выраженным при ранних стадиях рака гортани. Умеренные боли при глотании развиваются в конце 2-й недели и не требуют лекарственного сопровождения. Одним из серьезных осложнений лучевой терапии рака гортани является ксеростомия. Уже после достижения СОД 35 Гр резко нарушается функциональная активность слюнных желез, меняется качество жизни больного, привычки питания с разрушительными последствиями для некоторых пациентов. Одним из перспективных средств снижения дозы облучения слюнных желез является лучевая терапия с модуляцией интенсивности.

Серьезные нарушения акта глотания (и ранние реакции, и поздние повреждения тканей) обусловлены развитием посттерапевтического фиброза тканей. Для предотвращения аспирации пищи разработаны специальные лечебные программы респираторной реабилитации.

Поздние осложнения различной степени выраженности наблюдаются в среднем примерно у 4 % пациентов [33]: остеомиелит нижней челюсти, тризм III–IV степени, перихондрит хрящей гортани, рубцово-индуративные изменения кожи и подкожной жировой клетчатки. Некроз мягких тканей, приводящий к перихондриту

хрящей гортани, встречается менее чем у 1 % пациентов. Предрасполагают к этому использование высоких РОД и СОД, распространение опухоли на хрящи гортани, сопутствующие воспалительные процессы, трахеостомия.

Заключение

При объективной оценке возможностей современной лучевой терапии злокачественных новообразований гортани, несомненно, следует учитывать частоту и характер посттерапевтических повреждений нормаль-

ных органов и тканей, поскольку эти повреждения доставляют пациентам страдания даже после успешно проведенной лучевой терапии и ухудшают качество их жизни. Оснащенность современными линейными ускорителями с компьютерно-управляемыми программами лечения и укомплектованность высококвалифицированными физиками и дозиметристами, несомненно, будет способствовать расширению возможностей любого отделения лучевой терапии, повышению эффективности лечения и снижению выраженности побочных реакций, что повысит качество жизни больных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Mendenhall W.M., Werning J.W., Hinerman R.W. et al. Management of T1-T2 glottic carcinomas. *Cancer* 2004;100:1786–92. DOI: 10.1002/cncr.20181.
- Chera B.S., Amdur R.J., Morris C.G. et al. T1N0 to T2N0 squamous cell carcinoma of the glottic larynx treated with definitive radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78:461–6. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.08.066.
- Пачес А.И. Опухоли головы и шеи. М.: Медицина, 2001. [Paches A.I. Head and neck tumors. Moscow: Meditsina, 2001. (In Russ.)].
- Lederman M. The place of radiotherapy in the treatment of cancer of the larynx. *Ann Radiol (Paris)* 1961;4:433–54. DOI: 10.1136/bmj.1.5240.1639.
- The International Commission on Radiation Units and Measurements. *J ICRU* 2010;10(2):5–6. DOI: 10.1093/jicru/ndq025.
- Yamazaki H., Suzuki G., Nakamura S. et al. Radiotherapy for laryngeal cancer – technical aspects and alternate fractionation. *J Radiat Res* 2017;58(4):495–508. DOI: 10.1093/jrr/rrx023.
- Chera B.S., Amdur R.J., Morris C.G. et al. T1N0 to T2N0 squamous cell carcinoma of the glottic larynx treated with definitive radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78(2):461–6. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.08.066.
- Tamura Y., Tanaka S., Asato R. et al. Therapeutic outcomes of laryngeal cancer at Kyoto University Hospital for 10 years. *Acta Otolaryngol Suppl* 2007;(557):62–5. DOI: 10.1080/00016480601067990.
- Blanch J.L., Vilaseca I., Caballero M. et al. Outcome of transoral laser microsurgery for T2-T3 tumors growing in the laryngeal anterior commissure. *Head Neck* 2011;33(9):1252–9. DOI: 10.1002/hed.21605.
- Aaltonen L.M., Rautiainen N., Sellman J. et al. Voice quality after treatment of early vocal cord cancer: a randomized trial comparing laser surgery with radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;90(2):255–60. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2014.06.032.
- Higgins K.M., Shah M.D., Ogaick M.J., Enepekides D. Treatment of early-stage glottic cancer: meta-analysis comparison of laser excision versus radiotherapy. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2009;38(6):603. DOI: 10.2310/7070.2009.080235.
- Amdur R.J., Parsons J.T., Mendenhall W.M. et al. Postoperative irradiation for squamous cell carcinoma of the head and neck: an analysis of treatment results and complications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;16:25–36. DOI: 10.1016/0360-3016(89)90006-0.
- Wolf G.Y., Fisher S.G., Hong W.K. et al. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 1991;324(24):1685–90. DOI: 10.1016/0196-0709(91)90133-z.
- Forastiere A.A., Goepfert H., Maor M. et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 2003;349(22):2091–8.
- Mendenhall W.M., Amdur R.J., Morris C.G. et al. T1-T2N0 squamous cell carcinoma of the glottic larynx treated with radiation therapy. *J Clin Oncol* 2001;19:4029–36. DOI: 10.1200/jco.2001.19.20.4029.
- Yamazaki H., Nishiyama K., Tanaka E. et al. Radiotherapy for early glottic carcinoma (T1N0M0): results of prospective randomized study of radiation fraction size and overall treatment time. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:77–82.
- Megan E.D., Le Q.T., Jain A.K. et al. Intensity-modulated radiotherapy for locally advanced cancers of the larynx and hypopharynx. *Head Neck* 2011;33:103–11. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2005.06.014.
- Practical Radiation Oncology. Ed. by S. Mallick, G.K. Rath, R. Benson. Singapore: Springer, 2020. 300 p. DOI: 10.1007/978-981-15-0073-2.
- Mendenhall W.M., Riggs C.E., Cassisi N.J. Treatment of head and neck cancers. In: DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: principles and practice of oncology. Ed. by V.T. DeVita, S. Hellman, S.A. Rosenberg. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008. Pp. 809–814. DOI: 10.1007/3-540-35665-7_18.
- Gourin C.G., Conger B.T., Sheils W.C. et al. The effect of treatment on survival in patients with advanced laryngeal carcinoma. *Laryngoscope* 2009;119:1312–7. DOI: 10.1002/lary.20477.
- Hinerman R.W., Mendenhall W.M., Amdur R.J. et al. Carcinoma of the supraglottic larynx: treatment results with radiotherapy alone or with planned neck dissection. *Head Neck* 2002;24:456–67. DOI: 10.1002/hed.10069.
- Bernier J., Cooper J.S., Pajak T.F. et al. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (#9501). *Head Neck* 2005;27(10):843–50. DOI: 10.1002/hed.20279.
- Cooper J.S., Zhang O., Pajak T.F. et al. Long-term follow-up of the RTOG 9501/intergroup phase III trial: postoperative concurrent radiation therapy and chemotherapy in high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84(5):1198–205. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2012.05.008.
- Amdur R.J., Parsons J.T., Mendenhall W.M. et al. Postoperative irradiation for squamous cell carcinoma of the head and neck: an analysis of treatment results and complications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;16:25–36. DOI: 10.1016/0360-3016(89)90006-0.
- Forastiere A.A., Zhang Q., Weber R.S. et al. Long-term results of RTOG 91-11:

- a comparison of three nonsurgical treatment strategies to preserve the larynx in patients with locally advanced larynx cancer. *J Clin Oncol* 2013;31(7):845–52. DOI: 10.1200/jco.2012.43.6097.
26. Hoffman H.T., Porter K., Karnell L.H. et al. Laryngeal cancer in the United States: changes in demographics, patterns of care, and survival. *Laryngoscope* 2006;116:1–13. DOI: 10.1097/01.mlg.0000236095.97947.26.
27. Dziegielewski P.T., O'Connell D.A., Klein M. et al. Primary total laryngectomy versus organ preservation for T3/T4a laryngeal cancer: a population-based analysis of survival. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2012;41 Suppl 1:S56–64. DOI: 10.2310/7070.2011.110081.
28. Megwalu U.C., Sikora A.G. Survival outcomes in advanced laryngeal cancer. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2014;140:855–60. DOI: 10.1001/jamaoto.2014.1671.
29. Ткачев С.И., Матякин Е.Г., Любаев В.Л. и др. Сравнительная оценка пятилетних результатов хирургического, комбинированного, лучевого и химиолучевого методов лечения рака гортани в стадии Т3N0M0. *Вопросы онкологии* 2006;52(4):404–8. [Tkachev S.I., Matyakin Ye.G., Lubayev V.L. et al. Comparative evaluation of 5-year results of surgical, combined, radiation and chemoradiotherapy in laryngeal cancer (T3N0M0). *Voprosy onkologii = Problems of Oncology* 2006;52(4):404–8. (In Russ.)].
30. Mendenhall W.M., Morris C.G., Amdur R.J. et al. Parameters that predict local control after definitive radiotherapy for squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 2003;25:535–42. DOI: 10.1002/hed.10253.
31. Клинические рекомендации по лечению опухолей гортани под редакцией Ассоциации онкологов России и Российского общества специалистов по опухолям головы и шеи. Доступно по: https://oncology-association.ru/files/clinical-guidelines-2020/Rak_gortani.pdf. [Association of Oncologists of Russia and the Russian Society of Specialists in Head and Neck Tumors Clinical guidelines for the treatment of laryngeal tumors. Available at: https://oncology-association.ru/files/clinical-guidelines-2020/Rak_gortani.pdf. (In Russ.)].
32. Specenier P., Vermorken J.B. Cetuximab: its unique place in head and neck cancer treatment. *Biologics* 2013;7:77–90. DOI: 10.2147/btt.s43628.
33. Al-Othman M.O., Amdur R.J., Morris C.G. et al. Does feeding tube placement predict for long-term swallowing disability after radiotherapy for head and neck cancer? *Head Neck* 2003;25:741–7. DOI: 10.1002/hed.10279.

Вклад авторов

С.Б. Алиева: написание текста статьи;

Р.И. Азизян, И.А. Задеренко, Н.А. Дайхес, В.З. Доброхотова, Е.Н. Новожилова, Т.Н. Борисова: обзор публикаций по теме статьи;

А.М. Мудунов, В.В. Виноградов: анализ полученных данных;

С.С. Решульский: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных.

Authors' contributions

S.B. Alieva: article writing;

R.I. Azizyan, I.A. Zaderenko, N.A. Daykhes, V.Z. Dobrokhotova, E.N. Novozhilova, T.N. Borisova: reviewing of publications on the article's theme;

A.M. Mudunov, V.V. Vinogradov: analysis of the data;

S.S. Reshulskiy: reviewing of publications on the article's theme, analysis of the data.

ORCID авторов / ORCID of authors

С.Б. Алиева / S.B. Alieva: <https://orcid.org/0000-0002-6835-5567>

Р.И. Азизян / R.I. Azizyan: <https://orcid.org/0000-0002-4046-1894>

И.А. Задеренко / I.A. Zaderenko: <https://orcid.org/0000-0003-0183-4827>

Н.А. Дайхес / N.A. Daykhes: <https://orcid.org/0000-0003-2674-4553>

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

Е.Н. Новожилова / E.N. Novozhilova: <https://orcid.org/0000-0002-5081-8973>

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

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

В.В. Виноградов / V.V. Vinogradov: <https://orcid.org/0000-0002-7808-5396>

С.С. Решульский / S.S. Reshulskiy: <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. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 20.01.2021. **Принята к публикации:** 16.03.2021.

Article submitted: 20.01.2021. **Accepted for publication:** 16.03.2021.

Новые возможности дооперационной диагностики анапластического рака щитовидной железы

С.А. Лукьянов¹, С.В. Сергийко¹, С.Е. Титов²⁻⁴, Ю.А. Веряскина², А.М. Мудунов^{5,6}, В.З. Доброхотова^{5,6}, Е.С. Козорезова^{7,8}, С.Л. Воробьев⁷, А.В. Важенин^{1,9}, А.Ф. Романчишен¹⁰, К.В. Вабалайте¹⁰, А.С. Вилкова⁵, Н.И. Тимофеева¹¹, Т.Е. Ильина¹

¹ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 454048 Челябинск, ул. Воровского, 64;

²ФГБУН «Институт молекулярной и клеточной биологии» СО РАН; Россия, 630090 Новосибирск, просп. Акад. Лаврентьева, 8/2;

³АО «Вектор-Бест»; Россия, 630117 Новосибирск, ул. Арбузова, 1/1, корп. 4;

⁴ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный университет»; Россия, 630090 Новосибирск, ул. Пирогова, 1

⁵ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24;

⁶ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России; Россия, 117418 Москва, ул. Цюрипы, 3;

⁷ООО «Национальный центр клинической морфологической диагностики»; Россия, 192283 Санкт-Петербург, ул. Олеко Дундича, 8, корп. 2;

⁸Институт молекулярной патологии и патоморфологии ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины»; Россия, 630060 Новосибирск, ул. Тимакова, 2;

⁹ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины»; Россия, 454087 Челябинск, ул. Блюхера, 42;

¹⁰ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; Россия, 194100 Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2;

¹¹ФГБОУ «Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова (поликлиника, стационар) Санкт-Петербургского государственного университета»; Россия, 190103 Санкт-Петербург, наб. реки Фонтанки, 154

Контакты: Сергей Анатольевич Лукьянов 111111@mail.ru

Введение. Анапластический рак щитовидной железы (АРЩЖ) – одна из наиболее агрессивных опухолей человека. Ввиду того, что медиана выживаемости составляет всего 4 мес, первоочередное значение приобретает ранняя диагностика АРЩЖ. Несмотря на наличие характерной клинической картины, изучение экспрессии различных микроРНК при АРЩЖ может помочь ускорить дооперационную диагностику и выявить потенциальных предшественников АРЩЖ среди дифференцированных форм рака и иных неоплазий щитовидной железы.

Цель исследования – выявить специфические микроРНК в клетках АРЩЖ, достоверно отличающие его от других форм новообразований щитовидной железы.

Материалы и методы. Проведен анализ экспрессии 14 микроРНК в гистологических образцах 67 пациентов с АРЩЖ. Контролем служили образцы 25 пациентов с доброкачественными узлами, 36 – с фолликулярными аденомами, 32 – с фолликулярным раком и 152 – с папиллярным раком щитовидной железы. У 7 из 67 больных АРЩЖ проведено сопоставление уровня экспрессии микроРНК в гистологических и цитологических препаратах.

Результаты. По сравнению с контрольными образцами у больных АРЩЖ зарегистрировано статистически значимое снижение экспрессии miR-145, miR-125b и повышение экспрессии miR-155, miR-21. Надежным диагностическим маркером АРЩЖ оказался относительный уровень экспрессии miR-21 (при отсечке 14,9 чувствительность 0,955, специфичность 0,837) и соотношение уровней экспрессии miR-21/miR-145 (при отсечке 122 чувствительность 0,955, специфичность 0,955). Использование miR-21 и соотношения miR-21/miR-145 в качестве маркеров АРЩЖ при цитологическом исследовании дало точный результат во всех 7 (100 %) случаях.

Заключение. Определение уровня экспрессии специфических микроРНК может быть использовано в качестве надежного метода диагностики АРЩЖ. Соответствие результатов, полученных при анализе цитологических и гистологических образцов, свидетельствует о возможности применения этого метода диагностики на окрашенных цитологических препаратах.

Ключевые слова: анапластический рак щитовидной железы, микроРНК, диагностика

Для цитирования: Лукьянов С.А., Сергийко С.В., Титов С.Е. и др. Новые возможности дооперационной диагностики анапластического рака щитовидной железы. Опухоли головы и шеи 2021;11(1):34–40.

New opportunities for preoperative diagnosis of anaplastic thyroid cancer

S.A. Lukyanov¹, S.V. Sergiyko¹, S.E. Titov²⁻⁴, Yu.A. Veryaskina², A.M. Mudunov^{5, 6}, V.Z. Dobrokhotova^{5, 6}, E.S. Kozorezova^{7, 8}, S.L. Vorobyov⁷, A.V. Vazhenin^{1, 9}, A.F. Romanchishen¹⁰, K.V. Vabalaite¹⁰, A.S. Vilkova⁵, N.I. Timofeeva¹¹, T.E. Ilina¹

¹South Ural State Medical University, the Ministry of Health of Russia; 64 Vorovsky St., Chelyabinsk 454048, Russia;

²Institute of Molecular and Cellular Biology, SB RAS; 8/2 Acad. Lavrentiev Ave., Novosibirsk 630090, Russia;

³JSC "Vector-best", Bld. 4, 1/1 Arbuzov St., Novosibirsk 630117, Russia;

⁴Novosibirsk State University, 1 Pirogova St., Novosibirsk 630090, Russia;

⁵N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24, Kashirskoe Hwy, Moscow 115522, Russia;

⁶I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; 3 Tsyurupy St., Moscow 117418, Russia;

⁷National Center for Clinical Morphological Diagnostics; Bld. 2, 8 Oleko Dundicha St., St. Petersburg 192283, Russia;

⁸Institute of Molecular Pathology and Pathomorphology, Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine; 2 Timakova St., Novosibirsk 630060, Russia;

⁹Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine; 42 Blucher St., Chelyabinsk 454087, Russia;

¹⁰St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Litovskaya St., St. Petersburg 194100, Russia;

¹¹Clinic of High Medical Technologies n. a. N.I. Pirogov (Clinic, Hospital), St. Petersburg State University; 154 Fontanka River Embankment, St. Petersburg 190103, Russia

Contacts: Sergey Anatolyevich Lukyanov 111lll@mail.ru

Background. Anaplastic thyroid cancer (ATC) is one of the most aggressive human tumors. Since median survival of ATC patients is only 4 months, its early diagnosis is very important. Although ATC has specific clinical manifestations, the analysis of expression of different microRNAs can facilitate preoperative diagnostics and help to detect its potential precursors among differentiated cancers and other thyroid malignancies.

The study objective is to identify microRNAs specific for ATC that are different from microRNAs in other thyroid cancers.

Materials and methods. We analyzed the expression of 14 microRNAs in histological specimens of 67 patients with ATC. The control groups included 25 patients with benign nodules, 36 patients with follicular adenomas, 32 patients with follicular cancer, and 152 patients with papillary thyroid cancer. For 7 out of 67 ATC patients, we compared microRNA levels in histological and cytological specimens.

Results. Patients with ATC demonstrated a statistically significant decrease in the expression of miR-145, miR-125b and increase in the expression of miR-155 and miR-21 compared to all control groups. We found two reliable diagnostic markers of ATC: relative miR-21 expression (at a cutoff of 14.9, sensitivity was 0.955 and specificity was 0.837) and the miR-21/miR-145 ratio (at a cutoff of 122, sensitivity was 0.955 and specificity was 0.955). The level of miR-21 expression and miR-21/miR-145 ratio in cytological specimens were accurate in all 7 cases (100 %).

Conclusion. the level of expression of specific microRNAs can be used as a reliable biomarker for ATC. The consistency between the results obtained in cytological and histological specimens enables the use of stained cytological samples for this analysis.

Key words: anaplastic thyroid cancer, microRNA, diagnostics

For citation: Lukyanov S.A., Sergiyko S.V., Titov S.E. et al. New opportunities for preoperative diagnosis of anaplastic thyroid cancer. Opuholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2021;11(1):34–40. (In Russ.).

Введение

Анапластический рак щитовидной железы (АРЩЖ) составляет 0,8–2 % случаев тиреоидных карцином, однако в структуре смертности на его долю приходится 15–40 % [1–3]. АРЩЖ – одна из самых быстрорастущих опухолей человека, в результате чего у 80 % больных при ее обнаружении уже имеются отдаленные метастазы [4]. АРЩЖ характеризуется крайней агрессивностью, обусловленной быстрым ростом и высокой инвазивностью опухоли, а также ее низкой чувствительностью к большинству имеющихся в настоящее время методов лечения [5, 6]. Кроме того, плохой прогноз связан с тем, что АРЩЖ часто выявляют уже на поздних стадиях. Таким образом, ранняя и точная диаг-

ностика имеет ключевое значение для быстрого начала терапии АРЩЖ [7]. Тонкоигольная аспирационная биопсия с цитологическим исследованием является малоинвазивным, но не всегда окончательным методом диагностики АРЩЖ. Наличие обширного некроза и воспаления, а также разнообразная дифференцировка клеток определяют схожесть АРЩЖ с другими неопластическими процессами и могут значительно снизить диагностический потенциал тонкоигольной аспирационной биопсии у больных АРЩЖ, требуя дополнительного проведения толстоигольной или открытой биопсии опухоли [8]. Сложность и неоднозначность первичной диагностики АРЩЖ отражена в клинических рекомендациях Американской тиреоидологической

ассоциации, в которых рекомендуется начинать лечение, не дожидаясь результатов биопсии [3]. Все это диктует необходимость поиска новых маркеров, которые способны ускорить дооперационную диагностику АРЩЖ и выявить его потенциальных предшественников среди дифференцированных форм рака или иных фолликулярных неоплазий щитовидной железы.

В последнее время особое внимание в развитии АРЩЖ уделяется роли микроРНК. Это класс малых некодирующих РНК, которые регулируют посттранскрипционную экспрессию генов. Дерегуляция микроРНК может приводить к развитию рака щитовидной железы двумя путями: повышение их экспрессии блокирует трансляцию генов-супрессоров опухоли (в этом случае микроРНК является онкогенной) или снижение экспрессии микроРНК ослабляет трансляцию протоонкогенных мРНК (тогда микроРНК считается онкосупрессорной) [9].

Использование различных микроРНК в качестве диагностических маркеров дифференцированных форм рака щитовидной железы в настоящее время уже успешно реализовано в различных генетических панелях, таких как ThyGenX/ThyraMIR, Rosetta Reveal, miR-TNУре, «ТиреоидИНФО» [10–12]. Подобные исследования АРЩЖ остаются единичными и характеризуются малой выборкой, что обусловлено редкостью этой опухоли [13].

Цель настоящего исследования — выявить специфические микроРНК при АРЩЖ, достоверно отличающие его от других форм тиреоидных новообразований.

Материалы и методы

Проведен анализ экспрессии различных микроРНК в гистологических образцах у 67 пациентов с АРЩЖ, оперированных в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина», Клинике высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова, на базах кафедр общей и детской хирургии Южно-Уральского государственного медицинского университета и кафедры госпитальной хирургии с курсами онкологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета с 2014 по 2019 г. Контрольные группы составили: 25 пациентов с доброкачественными узлами (ДУ), 36 — с фолликулярными аденомами (ФА), 32 — с фолликулярным раком щитовидной железы и 152 больных папиллярным раком щитовидной железы (ПРЩЖ). Для оценки возможности диагностики АРЩЖ по окрашенным цитологическим стеклам у 7 из 67 больных дополнительно проведено сопоставление уровней микроРНК в гистологических и цитологических препаратах. Дизайн исследования был одобрен этическим комитетом Южно-Уральского государственного медицинского университета от 18.04.2019, протокол № 3. Клинические данные были получены путем анализа медицинской документации пациентов. Все гистоло-

гические препараты АРЩЖ были идентифицированы штатными врачами-патологоанатомами соответствующих учреждений кодом ICD-O 8020/3 Международной гистологической классификации опухолей щитовидной железы (4-е издание, 2017 г.). Молекулярно-генетические исследования проводились в лаборатории ПЦР АО «Вектор-Бест» (Россия) методом ПЦР в реальном времени на CFX96 (Bio-Rad Laboratories, США).

На основании данных литературы были выбраны 14 микроРНК, наиболее перспективных с нашей точки зрения при раке щитовидной железы (миР-144, миР-145, миР-146b, миР-155, миР-183, миР-199b, миР-221, миР-31, миР-375, миР-451a, миР-551b, миР-7, миР-21, миР-125b). Для каждой микроРНК отдельно проводили реакцию обратной транскрипции с последующей ПЦР в реальном времени. Нормировку содержания микроРНК проводили на геометрическое среднее содержание 3 референсных микроРНК (миР-197, миР-23a, миР-29b) с помощью метода $2^{-\Delta C_q}$. Использовалась стандартная концентрация праймеров 0,5 мкМ, концентрация флуоресцентно меченного зонда — 0,25 мкМ. Реакцию обратной транскрипции проводили в течение 15 мин при 16 °С, 15 мин при 42 °С, затем обратную транскриптазу инактивировали 2 мин при 95 °С и отбирали 3 мкл полученной смеси для ПЦР в реальном времени. Протокол ПЦР: предварительный прогрев при 95 °С 2 мин, 50 циклов: денатурация при 94 °С 10 с, отжиг праймеров и элонгация при 60 °С 20 с. Повышение экспрессии микроРНК представлено в виде абсолютных значений (указывает на кратность повышения), снижение в виде $-1/c$ (указывает на кратность снижения).

Статистический анализ проводился с использованием программы SPSS Statistics 23 (IBM, США). Данные представлены в виде медианы, 1-го и 3-го квартилей. Все статистические анализы проводились с использованием критерия Манна–Уитни между 2 группами. Учитывая множественное сравнение (14 показателей в 4 парах групп сравнения), был введен поправочный коэффициент Бонферрони ($0,05/(14 \times 4)$). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,00089$. Анализ ROC-кривой был использован для определения оптимальных значений экспрессии микроРНК в качестве маркеров АРЩЖ.

Результаты

Уровни экспрессии 8 микроРНК имели статически значимые различия и оказались специфичны для ПРЩЖ и фолликулярного рака щитовидной железы, но не информативны для АРЩЖ. Из них в ПРЩЖ, относительно АРЩЖ, оказалась снижена экспрессия миР-144 и миР-451a и повышена экспрессия миР-551b, миР-221 и миР-375. Экспрессия миР-146b, миР-7 и миР-31 различалась при АРЩЖ и ДУ, АРЩЖ и ФА, АРЩЖ и фолликулярном раке щитовидной железы, но оказалась сопоставимой при АРЩЖ и ПРЩЖ (рис. 1).

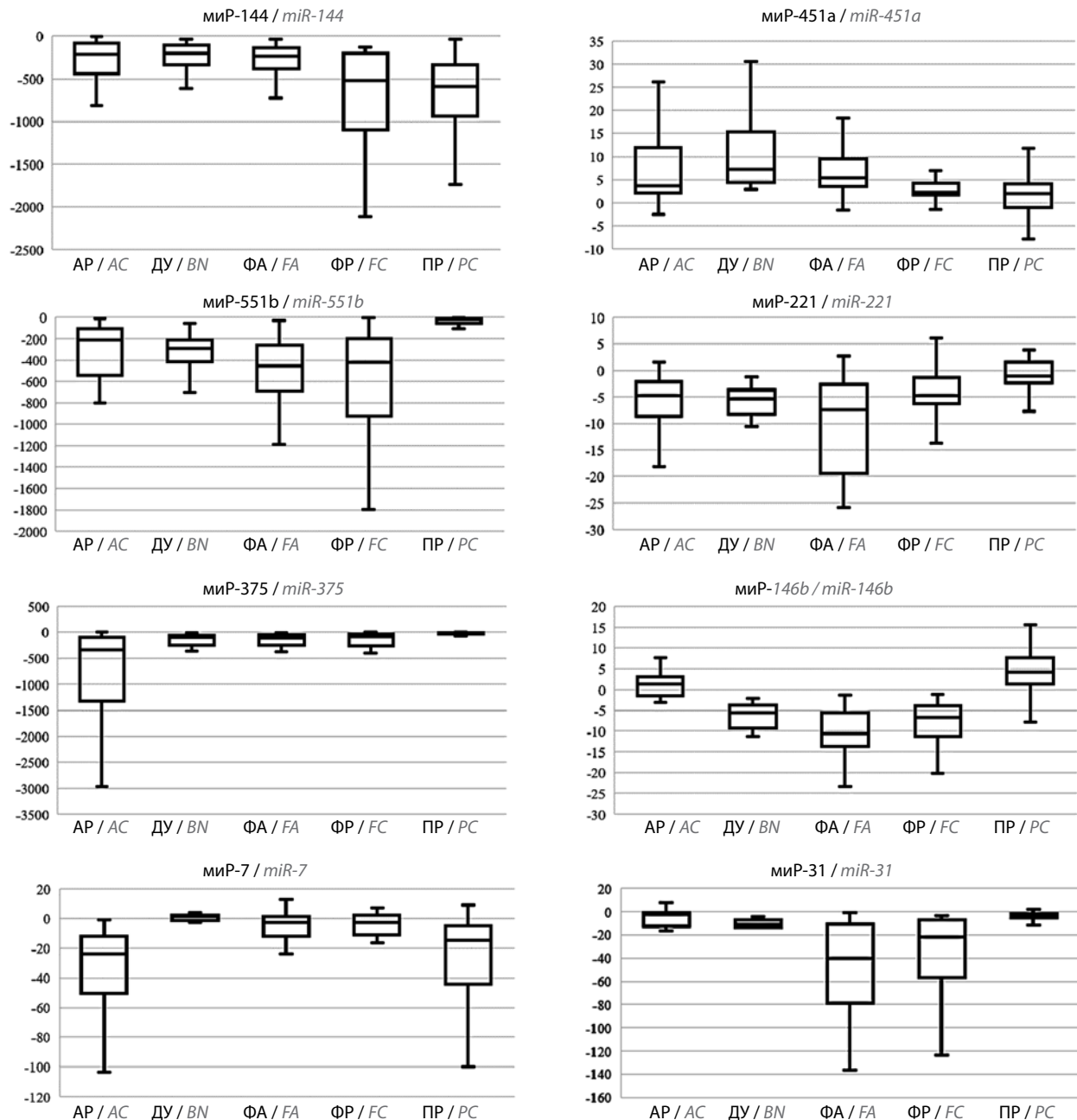


Рис. 1. Относительные уровни экспрессии микроРНК, неинформативных в качестве маркера анапластического рака (АР) щитовидной железы. ДУ – доброкачественные узлы; ФА – фолликулярные аденомы; ФР – фолликулярный рак; ПР – папиллярный рак

Fig. 1. Relative expression of microRNAs that are uninformative for anaplastic thyroid cancer (AC). BN – benign nodules; FA – follicular adenomas; FC – follicular cancer; PC – papillary cancer

Выявлены статистически значимые различия АРЩЖ одновременно от всех контрольных групп по уровню экспрессии 4 микроРНК. В АРЩЖ оказалась повышена экспрессия миР-21 и миР-155, снижена – миР-145 и миР-125b (рис. 2).

Для определения диагностической ценности каждой из этих микроРНК, а также различных их комбинаций в качестве маркера АРЩЖ был проведен ROC-анализ. Наибольшие значения площади под ROC-кривой (AUC)

были получены для миР-21 (AUC = 0,969) и комбинации миР-21/миР-145 (AUC = 0,979) (рис. 3).

При отсечке экспрессии миР-21 в 14,9 чувствительность составила 0,955, специфичность – 0,837; при отсечке соотношения миР-21/миР-145 в 122 чувствительность была равна 0,955, специфичность – 0,955.

Проведено сопоставление уровней экспрессии микроРНК в гистологических и окрашенных цитологических препаратах у 7 больных АРЩЖ. Уровни

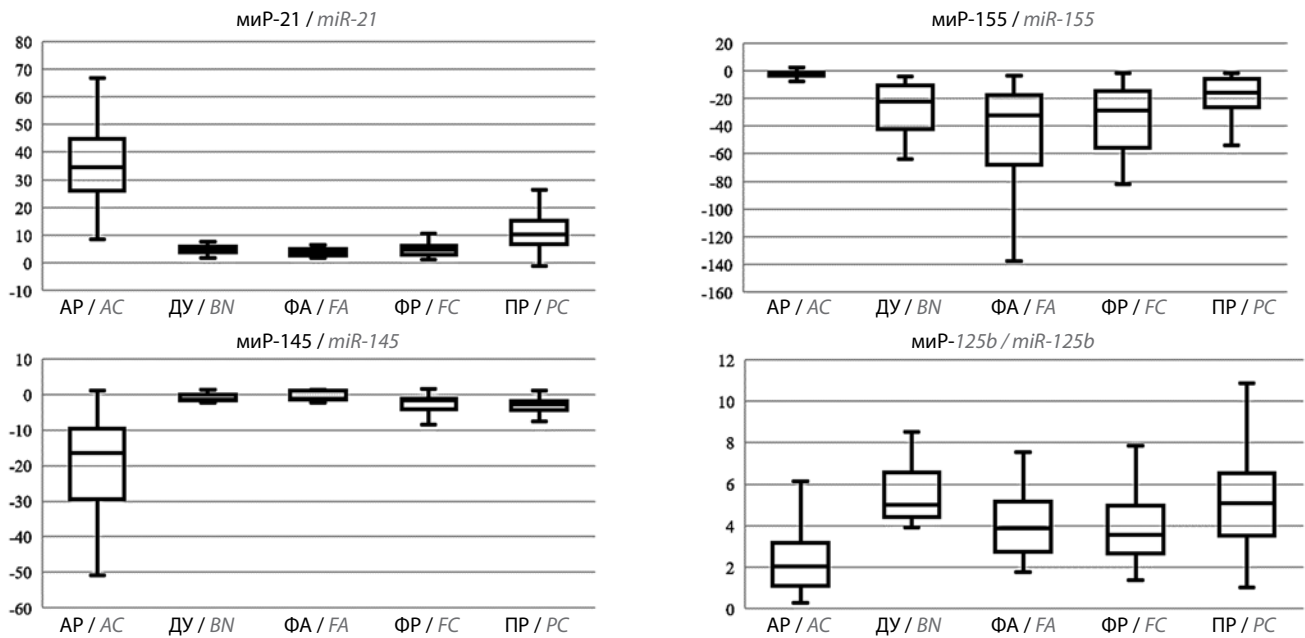


Рис. 2. Относительные уровни экспрессии микроРНК, информативных в качестве маркера анапластического рака (АР) щитовидной железы ($p < 0,00089$). ДУ – доброкачественные узлы; ФА – фолликулярные аденомы; ФР – фолликулярный рак; ПР – папиллярный рак

Fig. 2. Relative levels of microRNA expression, informative as a marker of anaplastic thyroid cancer (AC) ($p < 0,00089$). BN – benign nodules; FA – follicular adenomas; FC – follicular cancer; PC – papillary cancer

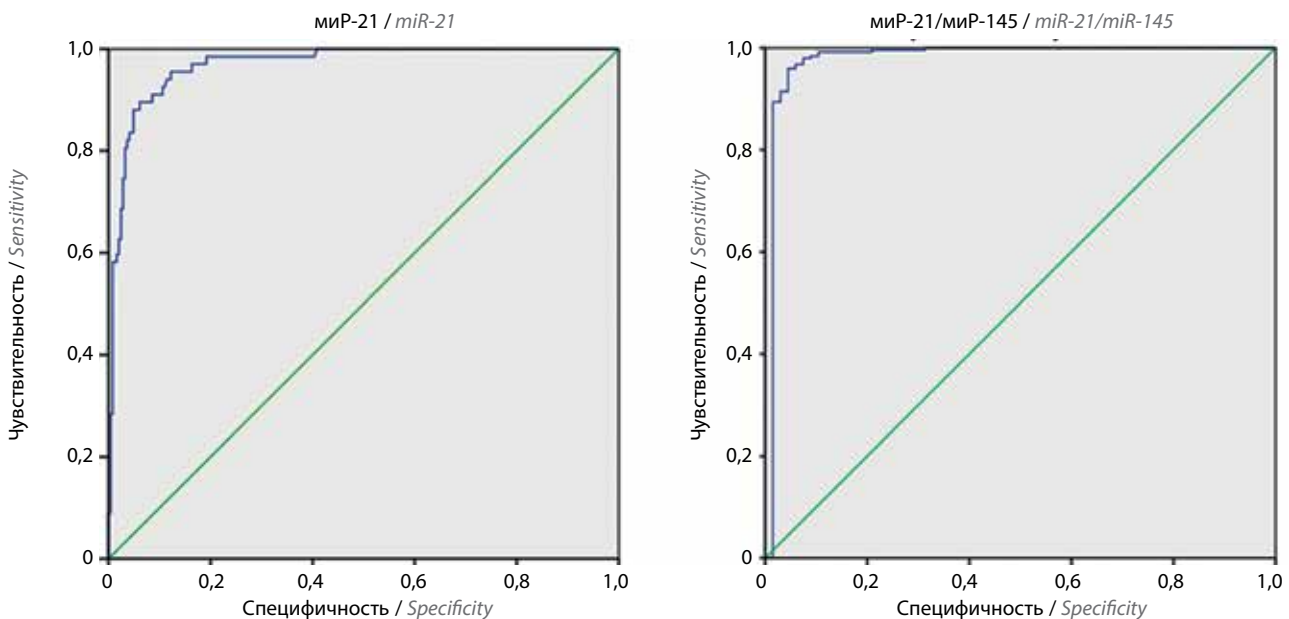


Рис. 3. ROC-анализ диагностической ценности микроРНК, специфичных для анапластического рака щитовидной железы

Fig. 3. ROC analysis of the diagnostic value of microRNAs specific for anaplastic thyroid cancer

соответствовали друг другу на 56–96 % (ME = 0,84). Использование миР-21 и соотношения миР-21/миР-145 в качестве маркера АРЩЖ в цитологических препаратах оказалось точным во всех 7 случаях (100 %).

Обсуждение

Проведенное исследование на сегодняшний день является одним из самых крупных по количеству про-

анализированных образцов (67 пациентов) АРЩЖ и может значительно дополнить уже имеющиеся данные.

В настоящее время уже установлена роль нескольких микроРНК, участвующих в развитии АРЩЖ. Часть из них deregulirovana как в дифференцированных формах рака щитовидной железы, так и в АРЩЖ (миР-7, миР-15b, миР-21, миР-26a, миР-100, миР-138, миР-144, миР-146b, миР-155, миР-181, миР-183, миР-187, миР-199a,

миР-221, миР-222, миР-224, миР-451а), другая часть — только в АРЩЖ (let-7, миР-29b, миР-30а, миР-99а, миР-125, миР-130, миР-138, миР-151, миР-195, миР-204, миР-486) [10, 14]. Из исследованных нами микроРНК миР-144, миР-183, миР-199b, миР-221, миР-31, миР-375, миР-451а и миР-551b не имели различий между АРЩЖ и доброкачественными узлами, а уровень миР-7 в АРЩЖ и ПРЩЖ не отличался, следовательно, данные микроРНК не могут быть использованы в качестве маркеров АРЩЖ. В исследовании А. Fassina и соавт. перспективным диагностическим маркером, позволяющим отличить АРЩЖ от лимфомы, оказалась миР-146b [15]. По нашим данным, экспрессия миР-146b также оказалась выше в АРЩЖ, чем в ДУ, ФА и фолликулярном раке щитовидной железы, но в еще большей степени она была выше в ПРЩЖ, и поэтому также не может служить надежным маркером анапластической карциномы от других форм тиреоидной патологии. Значительно ниже в образцах, полученных от больных АРЩЖ, чем во всех других клинических группах, оказалось содержание миР-145 и миР-125b, а повышенная экспрессия миР-155 и миР-21 у таких пациентов

делает данные микроРНК потенциальными маркерами этой опухоли. С помощью ROC-кривой были рассчитаны отсечки экспрессии данных микроРНК. Наибольшей чувствительностью и специфичностью обладают миР-21 и соотношение миР-21/миР-145. Использование данных маркеров позволяет с высокой надежностью отличить АРЩЖ от другой тиреоидной патологии. Соответствие результатов цитологических и гистологических образцов, в случае подтверждения вывода на большем количестве наблюдений, даст в будущем возможность применять этот метод диагностики уже на окрашенных цитологических препаратах.

Заключение

Определение экспрессии специфических микроРНК методом ПЦР в реальном времени может быть использовано в качестве надежного маркера АРЩЖ. Наличие в пунктате опухоли щитовидной железы молекулярно-генетических изменений, характерных для АРЩЖ, может указывать также на его потенциального предшественника среди дифференцированных форм рака и иных фолликулярных неоплазий щитовидной железы.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Noone A.M., Howlader N., Krapcho M. et al. (eds.). SEER Cancer Statistics Review, 1975–2015. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Available from: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2015/.
2. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68(6):394–424. DOI: 10.3322/caac.21492.
3. Smallridge R.C., Ain K.B., Asa S.L. et al. American Thyroid Association anaplastic thyroid cancer guidelines for management of patients with anaplastic thyroid cancer. *Thyroid* 2012;22(11):1104–39. DOI: 10.1089/thy.2012.0302.
4. The JAES/JSTS Task Force on the Guidelines for Thyroid Tumors Clinical Practice Guidelines on the Management of Thyroid Tumors 2018. *J JAES JSTS* 2018;35:1–87.
5. Patel K.N., Shaha A.R. Poorly differentiated and anaplastic thyroid cancer. *Cancer Control* 2006;13(2):119–28. DOI: 10.1177/107327480601300206.
6. Haymart M.R., Banerjee M., Yin H. et al. Marginal treatment benefit in anaplastic thyroid cancer. *Cancer* 2013;119(17):3133–9. DOI: 10.1002/cncr.28187.
7. Lin R.Y. Thyroid cancer stem cells. *Nat Rev Endocrinol* 2011;7(10):609–16. DOI: 10.1038/nrendo.2011.127.
8. Boerner S., Asa S.L. Biopsy interpretation of the thyroid. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2009. 276 p.
9. Nikiforova M.N., Tseng G.C., Steward D. et al. MicroRNA expression profiling of thyroid tumors: biological significance and diagnostic utility. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(5):1600–8. DOI: 10.1210/jc.2007-2696.
10. Vargas-Salas S., Martínez J.R., Urrea S. et al. Genetic testing for indeterminate thyroid cytology: review and meta-analysis. *Endocr Relat Cancer* (2018);25(3):R163–77. DOI: 10.1530/ERC-17-0405.
11. Santos M., Buzolin A.L., Gama R.R. et al. Molecular classification of thyroid nodules with indeterminate cytology: development and validation of a highly sensitive and specific new miRNA-based classifier test using fine-needle aspiration smear slides. *Thyroid* 2018;28(12):1618–26. DOI: 10.1089/thy.2018.0254.
12. Titov S., Demenkov P.S., Lukyanov S.A. et al. Preoperative detection of malignancy in fine-needle aspiration cytology (FNAC) smears with indeterminate cytology (Bethesda III, IV) by a combined molecular classifier. *J Clin Pathol* 2020;73(11):722–7. DOI: 10.1136/jclinpath-2020-206445.
13. Santiago K., Chen Wongworawat Y., Khan S. Differential microRNA-signatures in thyroid cancer subtypes. *J Oncol* 2020;2020:2052396. DOI: 10.1155/2020/2052396.
14. Geraldo M.V., Kimura E.T. Integrated analysis of thyroid cancer public datasets reveals role of post-transcriptional regulation on tumor progression by targeting of immune system mediators. *PLoS One* 2015;10(11):e0141726. DOI: 10.1371/journal.pone.0141726.
15. Fassina A., Cappellesso R., Simonato F. et al. A 4-microRNA signature can discriminate primary lymphomas from anaplastic carcinomas in thyroid cytology smears. *Cancer Cytopathol* 2014;122(4):274–81. DOI: 10.1002/cncy.21383.

Вклад авторов

С.А. Лукьянов: разработка концепции и дизайна исследования, отбор пациентов, анализ полученных данных, редактирование, написание текста статьи, обзор публикаций;

С.В. Сергийко: разработка концепции и дизайна исследования, анализ полученных данных, редактирование, написание текста статьи;

С.Е. Титов, Ю.А. Веряскина: разработка концепции и дизайна исследования, редактирование текста статьи, проведение молекулярно-генетического тестирования;

А.М. Мудунов, В.З. Доброхотова: разработка концепции исследования, анализ полученных данных, отбор пациентов, редактирование текста статьи;

Е.С. Козорезова, С.Л. Воробьев: отбор пациентов, редактирование текста статьи, морфологическая оценка препаратов;

А.В. Важенин: редактирование статьи;

А.Ф. Романчишен, К.В. Вабалайте, А.С. Вилкова, Н.И. Тимофеева: отбор пациентов;

Т.Е. Ильина: морфологическая оценка препаратов.

Authors' contributions

S.A. Lukyanov: development of the concept and design of the study, selection of patients, analysis of the obtained data, editing, writing the text of the article, review of publications;

S.V. Sergiyko: development of the research concept and design, analysis of the obtained data, editing, writing the text of the article;

S.E. Titov, Yu.A. Veryaskina: development of the concept and design of the study, editing the text of the article, conducting molecular genetic testing;

A.M. Mudunov, V.Z. Dobrokhotova: development of the research concept, analysis of the obtained data, selection of patients, editing of the article text;

E.S. Kozorezova, S.L. Vorobyov: selection of patients, editing of the article text, morphological study;

A.V. Vazhenin: scientific editing;

A.F. Romanchishen, K.V. Vabalaitė, A.S. Vilkova, N.I. Timofeeva: selection of patients;

T.E. Ilina: morphological study.

ORCID авторов / ORCID of authors

С.А. Лукьянов / S.A. Lukyanov: <https://orcid.org/0000-0001-5559-9872>

С.В. Сергийко / S.V. Sergiyko: <https://orcid.org/0000-0001-6694-9030>

С.Е. Титов / S.E. Titov: <https://orcid.org/0000-0001-9401-5737>

Ю.А. Веряскина / Yu.A. Veryaskina: <https://orcid.org/0000-0002-3799-9407>

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

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

Е.С. Козорезова / E.S. Kozorezova: <https://orcid.org/0000-0002-3659-7510>

С.Л. Воробьев / S.L. Vorobyov: <https://orcid.org/0000-0002-7817-9069>

А.В. Важенин / A.V. Vazhenin: <https://orcid.org/0000-0002-7807-8479>

А.Ф. Романчишен / A.F. Romanchishen: <https://orcid.org/0000-0001-7646-4360>

К. В. Вабалайте / K.V. Vabalaitė: <https://orcid.org/0000-0002-9122-1540>

А.С. Вилкова / A.S. Vilkova: <https://orcid.org/0000-0003-2724-4075>

Н.И. Тимофеева / N.I. Timofeeva: <https://orcid.org/0000-0001-6594-8845>

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.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Дизайн исследования был одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО «ЮУГМУ» Минздрава России (протокол № 3 от 18.04.2019).

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The design of the study was approved by the Ethics Committee of the South Ural State Medical University of the Ministry of Health of Russia on 18.04.2019, Protocol No. 3.

Статья поступила: 23.12.2020. **Принята к публикации:** 09.02.2021.

Article submitted: 23.12.2020. **Accepted for publication:** 09.02.2021.

DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-1-41-50



Результаты консервативного лечения местно-распространенного плоскоклеточного рака гортани с применением внутриартериальной регионарной полихимиотерапии

Д.А. Сафаров¹, А.М. Мудунов², Б.И. Долгушин¹, А.А. Ахундов¹, И.А. Задеренко¹, Д.А. Пешко¹

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

²Клинический госпиталь «Лапино»; Россия, Московская область, Одинцовский городской округ, 143081 д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111;

Контакты: Давид Афатдинович Сафаров SafarowD@mail.ru

Цель исследования. Оценить результаты органосохраняющего лечения местно-распространенного плоскоклеточного рака гортани.

Материалы и методы. Проведен анализ данных 28 больных местно-распространенным плоскоклеточным раком гортани (III–IV стадии), получавших лечение в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с 2017 по 2020 г. На 1-м этапе проводились 2–3 курса комбинированной индукционной полихимиотерапии по схеме DCF с интервалом в 21 день (доцетаксел 60 мг/м², цисплатин 60 мг/м² внутриартериально болюсно на фоне детоксикации тиосульфатом натрия, 5-фторурацил 1000 мг/м²/сут в виде 96-часовой внутривенной инфузии). На 2-м этапе проведен курс дистанционной лучевой терапии (60–70 Гр, 2 Гр в сутки 5 раз в неделю) в монорежиме в случае достижения полного клинического ответа после химиотерапии либо на фоне регионарного введения цисплатина (60 мг/м² 1 раз в 3 нед) в тех случаях, когда после индукционного этапа лечения не достигнут полный клинический ответ.

Результаты. У 20 (71,5 %) пациентов отмечен полный клинический ответ после индукционного этапа лечения, у 7 (25 %) пациентов – частичный ответ. Стабилизация опухоли зарегистрирована у 1 (3,5 %), 2-летняя общая выживаемость составила 95,8 ± 4,1 %, выживаемость без прогрессирования – 90,1 ± 6,8 %.

Заключение. Предложенная в нашем исследовании тактика органосохраняющего лечения при раке гортани III–IV стадии с заменой системной химиотерапии на регионарную внутриартериальную перед проведением лучевой терапии является высокоэффективной как с точки зрения непосредственного противоопухолевого эффекта, так и с точки зрения безрецидивной и общей выживаемости.

Ключевые слова: рак гортани, регионарная химиотерапия, интраартериальная химиотерапия, химиолучевое лечение рака гортани, опухоли головы и шеи

Для цитирования: Сафаров Д.А., Мудунов А.М., Долгушин Б.И. и др. Результаты консервативного лечения местно-распространенного плоскоклеточного рака гортани с применением внутриартериальной регионарной полихимиотерапии. Опухоли головы и шеи 2021;11(1):41–50.

Results of conservative treatment of locally advanced larynx squamous cell carcinoma using intraarterial regional polychemotherapy

D.A. Safarov¹, A.M. Mudunov², B.I. Dolgushin¹, A.A. Akhundov¹, I.A. Zaderenko¹, D.A. Peshko¹

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

²“Lapino” Clinical Hospital; 111 1st Uspenskoe Sh., Lapino 143081, Odintsovo city district, Moscow region, Russia

Contacts: David Afatdinovich Safarov SafarowD@mail.ru

The study objective is to evaluate the results of organ-preserving treatment of locally advanced larynx squamous cell carcinoma.

Materials and methods. Analysis of 28 patients with locally advanced larynx squamous cell carcinoma (stages III–IV) who underwent treatment at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia between 2017 and 2020 was performed. At the first stage, 2–3 courses of combined inductive polychemotherapy per the DCF scheme with 21-day interval were performed (docetaxel 60 mg/m², cisplatin 60 mg/m² intra-arterially bolus with detoxication with sodium thiosulfate, 5-fluorouracil 1000 mg/m²/day as 96-hour infusion). The second stage included external beam radiotherapy (60–70 Gy, 2 Gy per day 5 days a week) as monotreatment if complete clinical response after chemotherapy was achieved or with regional administration of cisplatin (60 mg/m² once per 3 weeks) if after inductive stage full clinical response wasn't observed.

Results. In 20 (71.5 %) patients, complete clinical response was observed after inductive treatment; in 7 (25 %) patients, partial response was observed. Tumor stabilization was detected in 1 (3.5 %) patient. Two-year overall survival was 95.8 ± 4.1 %, progression-free survival was 90.1 ± 6.8 %.

Conclusion. The proposed strategy of organ-preserving treatment of stage III–IV larynx cancer with substitution of systemic chemotherapy with regional intraarterial chemotherapy prior to radiotherapy is highly effective from the point of view of direct anti-tumor effect and recurrence-free and overall survival.

Key words: larynx cancer, regional chemotherapy, intraarterial chemotherapy, chemoradiation treatment of larynx cancer, head and neck tumors

For citation: Safarov D.A., Mudrykh A.M., Dolgushin B.I. et al. Results of conservative treatment of locally advanced larynx squamous cell carcinoma using intraarterial regional polychemotherapy. *Opukholi golovy i shei* = Head and Neck Tumors 2021;11(1):41–50. (In Russ.).

Введение

Рак гортани является актуальной социальной проблемой. На сегодняшний день заболеваемость раком гортани в мире оценивается в 2,76 случая в год на 100 тыс. человек, при этом смертность составляет 1,66 на 100 тыс. жителей в год. За последние 30 лет заболеваемость увеличилась на 12 %, в то время как смертность снизилась примерно на 5 %, что говорит об отрицательной динамике показателей данной нозологической группы. Уровень заболеваемости и смертности выше в Европе и ниже в Африке, но соотношение между смертностью и заболеваемостью наиболее неблагоприятно в Африке [1–3].

Стандартизованный показатель заболеваемости раком гортани в России в 2015 г. среди мужчин составил 6,69 на 100 тыс. населения, среди женщин 0,33 на 100 тыс. населения, причем в 60 % случаев диагноз устанавливается лишь на III–IV стадиях, что обуславливает неблагоприятный прогноз для данной группы пациентов. Показатели смертности у пациентов со злокачественными опухолями гортани в России — 4,01 и 0,18 на 100 тыс. человек для мужчин и женщин соответственно. Согласно статистическим исследованиям, за последние 10 лет заболеваемость раком гортани в России увеличилась на 20 %, на конец 2019 г. на учете состояло 46 648 пациентов с данной патологией. В 95 % случаев морфологическим вариантом является плоскоклеточный рак [4–7].

Согласно данным ряда рандомизированных исследований, одними из основных этиологических факторов для рака гортани являются табакокурение и употребление алкогольных напитков, что повышает риск развития данной патологии в 2–4 раза [8, 9].

Важной особенностью рака гортани является вариабельность клинического течения, а также частоты

регионарного и отдаленного метастазирования и прогноза заболевания в целом в зависимости от локализации первичной опухоли. Примерно в 60–65 % случаев поражаются голосовые складки, у 30–35 % пациентов наблюдается поражение вестибулярного отдела гортани и около 5–10 % случаев приходится на злокачественные опухоли подскладочного отдела [10–12].

Уровень общей 5-летней выживаемости для локализованных форм плоскоклеточного рака гортани составляет 83 % при локализации опухолевого процесса в области голосовых складок, тогда как при поражении надскладочного и подскладочного отделов этот показатель равен 60 %. Если же говорить о местно-распространенных опухолях, при которых наблюдается выход опухоли за пределы гортани либо поражение лимфатических узлов шеи, общая 5-летняя выживаемость снижается до 33–48 % для всех локализаций [13].

Материалы и методы

В нашей клинике было проведен анализ данных 28 больных местно-распространенным плоскоклеточным раком гортани (III–IV ст.), наблюдавшихся и получавших лечение в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с 2017 по 2020 г.

У 5 (17,8 %) пациентов диагностированы опухоли стадии T2, у 19 (67,9 %) — T3, у 4 (14,3 %) — T4. У 3 (10,7 %) пациентов выявлено метастатическое поражение лимфатических узлов шеи; II стадия заболевания диагностирована у 5 (17,8 %) пациентов, III стадия — у 18 (64,4 %), IV стадия — у 5 (17,8 %). При этом у 10 (35,7 %) больных отмечалось поражение вестибулярного, у 18 (64,3 %) — складочного отдела гортани.

В исследование были включены 25 (89,3 %) пациентов мужского пола и 3 (10,7 %) — женского. Возраст

больных варьировал от 33 до 70 лет (средний возраст $57,4 \pm 7,9$ лет, медиана 59 лет). У 3 (10,7 %) пациентов выявлено поражение регионарных лимфатических узлов, при этом у 1 больного клинически поражен единственный лимфатический узел (cN), еще у 1 пациента выявлены несколько метастазов в лимфатических узлах шеи на гомолатеральной стороне (cN2b) и еще у 1 пациента отмечено двустороннее поражение лимфатических узлов шеи — cN2c. Характеристика исследуемых пациентов представлена в табл. 1.

Таблица 1. Характеристика пациентов, $n = 28$

Table 1. Characteristics of patients, $n = 28$

Показатель Characteristic	Число пациентов, абс. (%) Number of patients, abs. (%)
Пол: Sex:	
Мужской Male	25 (89,3 %)
Женский Female	3 (10,7 %)
Размеры первичной опухоли, cT: Primary tumor size, cT:	
T2	5 (17,8 %)
T3	19 (67,9 %)
T4	4 (14,3 %)
Поражение лимфатических узлов шеи, cN: Neck lymph node involvement, cN:	
cN1	1 (3,57 %)
cN2b	1 (3,57 %)
cN2c	1 (3,57 %)
Стадия заболевания: Disease stage:	
II	5 (17,8 %)
III	18 (64,4 %)
IV	5 (17,8 %)
Локализация в гортани: Larynx location:	
Вестибулярный отдел Vestibule	10 (35,7 %)
Складочный отдел Vocal fold	18 (64,3 %)
Количество курсов индукционной полихимиотерапии: Number of inductive polychemotherapy courses:	
2	9 (32,1 %)
3	16 (57,1 %)
4	3 (10,2 %)

Всем пациентам на 1-м этапе лечения проводились 2–3 курса комбинированной индукционной полихимиотерапии (ПХТ) по схеме DCF с интервалом в 21-й день — доцетаксел 60 мг/м², цисплатин 60 мг/м² внутриаптерально болюсно на фоне детоксикации

тиосульфатом натрия, 5-фторурацил 1000 мг/м²/сут в виде 96-часовой внутривенной инфузии. После окончания индукционной химиотерапии проводилась оценка эффекта, после чего всем пациентам был проведен курс дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) (СОД 60–70 Гр, 2 Гр/сут 5 раз в нед в монорежиме в случае достижения полного клинического ответа после химиотерапии либо на фоне регионарного введения цисплатина 60 мг/м² 1 раз в 3 нед в тех случаях, когда после индукционного этапа лечения не достигнут неполный клинический ответ).

Статистическая обработка материала и расчеты показателей проведены с использованием программ Microsoft Excel, Statistica for Windows v. 10 Ru, SPSS 21.0 for Windows. Показатели общей выживаемости рассчитывали, исходя из реальных данных о длительности жизни каждого больного на момент завершения исследования, с использованием методики Каплана–Мейера. Также оценивали выживаемость без признаков прогрессирования; достоверность различий выживаемости в группах рассчитывали с помощью log-rank test.

Достоверность различий значений средних показателей оценивали с помощью t-критерия Стьюдента. Для параметров качественной оценки применялся точный критерий Фишера. Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Оценка эффекта проводимого лечения производилась на 14-й день после начала последнего курса ПХТ и через 1 мес после окончания всего лечения. Уровень объективного ответа (полный + частичный ответ) опухоли после проведения 2–3 курсов ПХТ составил 96,4 % ($n = 27$): у 20 (71,5 %) пациентов отмечен полный клинический ответ после индукционного этапа лечения, у 7 (25 %) пациентов — частичный ответ. Стабилизация опухоли зарегистрирована у 1 (3,5 %) пациента. Данные представлены в табл. 2.

Среднее время наблюдения за больными составило $15,7 \pm 7,2$ мес (от 3,9 до 30,6 мес, медиана 15,5 мес). По результатам исследования 2-летняя общая выживаемость (ОВ) пациентов составила $95,8 \pm 4,1$ % (рис. 1, табл. 3), 2-летняя выживаемость без признаков прогрессирования (ВБП) — $90,1 \pm 6,8$ %. Выживаемость пациентов в зависимости от локализации поражения представлена в табл. 4. На момент публикации материала медианы наблюдения не достигнуты (рис. 2, табл. 5).

Всего в исследование было включено 5 пациентов с IV стадией заболевания; за период наблюдения у 2 (7,15 %) зарегистрирован локорегионарный рецидив — на 8-м и на 14-м месяце наблюдения. Один пациент подвергся ларингэктомии с радикальной шейной лимфодиссекцией, еще 1 пациент от спасительной операции отказался. У обоих пациентов в дальнейшем были зарегистрированы отдаленные метастазы,

Таблица 2. Клинический ответ опухоли после индукционного этапа лечения
Table 2. Tumor clinical response after inductive treatment

Клинический ответ Clinical response	Число пациентов Number of patients	
	Абс. Abs.	%
Полный регресс Full regression	20	71,5
Частичный регресс Partial regression	7	25
Стабилизация Stabilization	1	3,5
<i>Итого</i> <i>Total</i>	27	96,4

оба пациента получали таргетную и иммунную терапию и оба умерли от проявлений заболевания. Следует отметить, что у обоих пациентов первично был выявлен рак вестибулярного отдела гортани.

Один (3,6 %) пациент с III стадией заболевания умер от сопутствующего заболевания через 3 мес после окончания лечения.

Как видно из представленных таблиц, закономерно прослеживается тенденция к ухудшению прогноза с увеличением стадии заболевания, а также при локализации опухоли в области надскладочного отдела гортани.

Токсичность

Зарегистрированные побочные эффекты были обусловлены в первую очередь местными воспалительными изменениями, связанными с регионарным введением химиопрепарата. У 32,9 % пациентов выявлен мукозит в области вестибулярного отдела гортани и гортаноглоточного синуса, у 3 (10,7 %) пациентов это стало причиной проведения санационной ларингэктомии

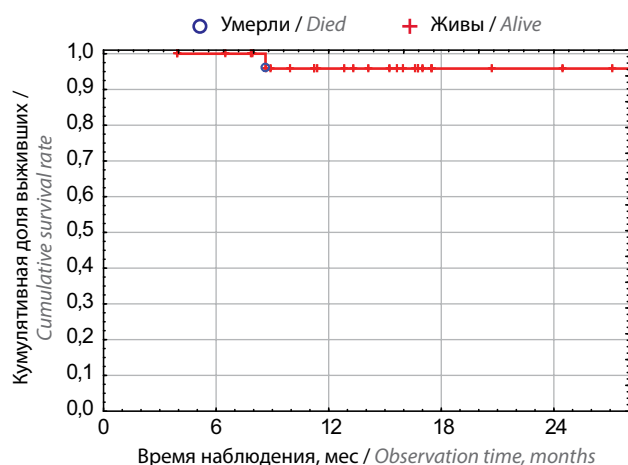


Рис. 1. Кривая Каплана—Майера, отражающая общую выживаемость
Fig. 1. Kaplan—Mayer curve reflecting overall survival

ввиду развития некроза хрящей гортани. По результатам гистологического исследования, у всех 3 пациентов выявлен лечебный патоморфоз IV степени.

Таблица 3. Общая выживаемость пациентов в зависимости от стадии заболевания

Table 3. Overall survival depending on disease stage

Выживаемость Survival rate	Стадия Stage		
	II	III	IV
N	5	18	5
1-летняя 1-year	100	93,8 ± 6,1	100
2-летняя 2-year	—	93,8 ± 6,1	100
2,5-летняя 2.5-year	—	—	50,0 ± 35,4

Таблица 4. Выживаемость пациентов в зависимости от локализации поражения

Table 4. Survival rate of patients depending on the location of the lesion

Выживаемость Survival rate	Отдел Area	
	Надскладочный Vestibule	Голосовой Vocal fold
N	10	18
Общая Overall	88,9 ± 10,5	100
Без прогрессирования Without progression	88,9 ± 10,5	100



Рис. 2. Кривая Каплана—Майера, отражающая выживаемость без прогрессирования

Fig. 2. Kaplan—Mayer curve reflecting progression-free survival

Таблица 5. Выживаемость без прогрессирования в зависимости от стадии заболевания

Table 5. Progression-free survival, depending on the stage of the disease

Выживаемость Survival rate	Стадия Stage		
	II	III	IV
N	5	18	5
1-летняя 1-year	100	100	80,0 ± 17,9
2-летняя 2-year	-	100	40,0 ± 29,7

Системная токсичность проявлялась в основном в виде лейкопении III–IV степени у 25,3 % пациентов; явлений фебрильной нейтропении не отмечено. Ни одному пациенту в процессе лечения не потребовалась редукция дозы вводимых препаратов или дозы лучевой терапии. Кроме того, несмотря на применение платиносодержащей схемы терапии, в процессе лечения не было зарегистрировано явлений нефротоксичности.

Специфическими побочными эффектами являются также сосудисто-неврологические осложнения во время манипуляции в бассейне общей сонной артерии. У 2 (0,56 %) пациентов возникла транзиторная ишемическая атака в бассейне внутренней сонной артерии на стороне манипуляции с полным клиническим восстановлением в дальнейшем на фоне ангиопротекторной и нейротропной терапии. У 1 (0,28 %) пациента во время манипуляции в верхней щитовидной артерии произошла перфорация артерии, была установлена имплантируемая эндоваскулярная спираль, без признаков кровотечения (табл. 6.)

Обсуждение

Гортань играет важную роль в обеспечении социально и физиологически значимых функций, таких как функция барьера между верхними дыхательными и пищеварительными путями, дыхание, голосообразование. В связи с этим к современным методам лечения при раке гортани предъявляются исключительные требования в плане сохранения функции органа.

На сегодняшний день в арсенале специалиста по опухолям головы и шеи для лечения рака этой локализации имеются различные варианты консервативного химиолучевого лечения и различные хирургические методики. Длительное время для местно-распространенных опухолей (III–IV степени) стандартом лечения являлась ларингэктомия [14, 15]. Такой подход позволяет достичь общей 5-летней выживаемости в 55–60 % [16, 22, 43, 44], однако является весьма травматичным и приводит к инвалидизации пациента, снижает социальную адаптацию и крайне неблагоприятно влияет на психологическое состояние больных [17–19].

Таблица 6. Побочные эффекты лечения

Table 6. Side effects of treatment

Побочный эффект Side effect	Степень Stage	Количество выявленных случаев, % Number of detected cases, %
Тошнота, рвота Nausea, vomiting	Не было No	5,1
	1	37,4
	2	46,5
	3	11,1
Лейкопения Leukopenia	Не было No	7,1
	1	21,2
	2	46,5
	3	20,2
Алоpecia Alopecia	Не было No	5,1
	1	2,0
	2	29,3
	3	48,5
Мукозиты, дерматиты Mucositis, dermatitis	Не было No	19,6
	1	19,2
	2	47,5
	3	22,2
Нейрососудистые осложнения Neurovascular complications	Не было No	99,16
	ТИА TIA	0,56
	Повреждения сосудов Vascular damage	0,28
Диарея Diarrhea	Не было No	5,1
	1	54,5
	2	19,2
	3	17,2
Нефротоксичность Nephrotoxicity	Не было No	96,0
	1	3,0
	2	1,0

В последние десятилетия идет пересмотр тактики лечения местно-распространенного рака гортани со смещением акцента в сторону консервативных методик. По данным современных источников, такой подход позволяет добиться отдаленных результатов, сопоставимых с таковыми при применении радикальной хирургической операции на 1-м этапе [20, 21].

Так, в метаанализе Z.X. Tang и соавт. было изучено 15 крупных исследований, проведенных с 1995 по 2016 г. Было проведено сравнение эффективности лечения местно-распространенного рака гортани с проведением ларингэктомии на 1-м этапе и консервативной химиолучевой терапии (ХЛТ). По результатам метаанализа не было обнаружено значимых различий общей и безрецидивной 5-летней выживаемости пациентов [22].

В рандомизированное исследование RTOG 91–11 было включено 500 пациентов с плоскоклеточным раком вестибулярного и складочного отдела гортани III–IV стадии. В 1-й группе пациентов проводилось 2 курса индукционной ПХТ по схеме PF с последующей лучевой терапией, во 2-й группе — одновременная ХЛТ, 3-я группа пациентов получала лучевую терапию в монорежиме. Режимы индукционной химиотерапии с последующей лучевой терапией и режим конкурентной ХЛТ показали сопоставимые отдаленные результаты, однако при применении последней отмечался более высокий уровень локального контроля. Выводы данной работы были в последующем подтверждены исследованием RTOD 91–11, опубликованном в 2013 г., в котором проводилось обновление данных 10-летнего периода наблюдения [23, 24].

Все это привело к расширению показаний к проведению консервативного органосохраняющего лечения, однако при таком подходе наблюдается достаточно высокий уровень токсичности и отдаленных нежелательных явлений в виде выраженного хронического повреждения почек, поражения сердечно-сосудистой системы и развития миелодиспластических процессов. Кроме того, наблюдается достаточно высокий уровень развития стриктур в области верхних дыхательно-пищеварительных путей с необходимостью постановки трахео- и гастростомы, повышенный риск развития аспирационной пневмонии. Все это может быть причиной повышения смертности в последующие после лечения годы [25–28].

Таким образом, комбинированная ХЛТ позволяет проводить органосохраняющее лечение без ухудшения выживаемости, однако достаточно часто при этом страдает функциональность гортани, а также наблюдается достаточно высокий уровень системной токсичности.

Это стало причиной поиска альтернативных вариантов консервативного органосохраняющего лечения, одним из которых может стать регионарная внутриартериальная химиотерапия. Методика заключается в подведении высоких доз цитостатических препаратов непосредственно к основному массиву опухоли через

микрокатетер, установленный в питающий артериальный сосуд.

Изучение регионарной внутриартериальной химиотерапии берет свое начало с середины XX в. Так, в Институте Густава Русси во Франции была проведена работа по сравнению эффективности монорежима лучевой терапии и ее комбинации с интраартериальными введениями метотрексата [39]. Частота объективного ответа, по результатам проведенного исследования, была выше в группе химиолучевого лечения и составляла 41 % в сравнении с 9 % в группе пациентов, получавших лучевую терапию в монорежиме. Показатели однолетней выживаемости были на уровне 33 и 17 % в группах химиолучевого лечения и лучевой терапии соответственно.

В дальнейшем развитие технических аспектов интервенционной радиологии и клинической фармакологии с разработкой новых препаратов на основе платины [45] послужило стимулом к возобновлению в последнее десятилетие интереса к данной проблеме.

В отделении опухолей головы и шеи Университета Теннесси, США, было проведено исследование RADPLAT [29], предусматривающее регионарное внутриартериальное введение цисплатина в дозе 150 мг/м² еженедельно на фоне проведения дистанционной лучевой терапии. Всего в исследование было включено 213 пациентов с местно-распространенными формами плоскоклеточного рака органов головы и шеи. По результатам исследования, частота объективного ответа на лечение составила 91 %, а общая 5-летняя выживаемость для всех стадий была на уровне 38,8 %.

На базе отделения радиологии клиники Мейо, Лос-Анджелес, США, было проведено исследование по аналогичной схеме с включением 19 пациентов с III–IV стадиями плоскоклеточного рака рото-, гортаноглотки и гортани, у 12 пациентов отмечалось поражение лимфатических узлов, классифицируемое как N2, еще у 1 больного — N3. Согласно представленным данным, 2 пациента скончались от фебрильной нейтропении и присоединившейся в процессе лечения инфекции. Медиана наблюдения за больными составила 21 мес, показатель общей выживаемости пациентов был на уровне 89,5 % [30].

A. Rabbani и соавт. сообщают о проведенном на базе медицинского колледжа Университета Флориды, США, исследования по применению комбинированной ХЛТ по протоколу RADPLAT 35 пациентам с местно-распространенным плоскоклеточным раком органов головы и шеи; у 25 (71,5 %) пациентов отмечалось поражение лимфатических узлов, классифицируемое как N1–N3. Общая 4-летняя выживаемость составила 57 %, тогда как безрецидивная выживаемость за этот же промежуток времени составляла 65 % [31].

А. Номта и соавт. сообщают о проведенном в Университете Хоккайдо, Япония, с 1999 по 2010 г. исследовании по изучению результатов химиолучевого лечения по схеме RADPLAT применительно к местно-распространенным формам плоскоклеточного рака полости носа и придаточных пазух. Всего в исследование было включено 54 пациента, у 27 (50 %) из которых опухоли классифицировались как cT4a, у 12 (22,2 %) пациентов имелись нерезектабельные опухоли cT4b. По результатам исследования 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 65,8 %, причем в случае первично нерезектабельных опухолей cT4b она была равна 59,7 %, а общая 5-летняя выживаемость зарегистрирована на уровне 67,9 %. При этом наблюдался весьма невысокий уровень системной токсичности, лейкопения III степени наблюдалась у 18 (34 %) пациентов. Большая часть нежелательных явлений была связана с местными проявлениями в виде мукозитов II и III степени — у 20 (37 %) и 15 (28 %) пациентов соответственно [32].

В дальнейшем методика получила развитие в виде проведения при местно-распространенном раке органов головы и шеи регионарной внутриартериальной ПХТ. Об одной из наиболее эффективных схем данного вида терапии сообщают Т. Furasaka и соавт., медицинский факультет Университета Нихон, Токио, Япония [33]. Авторы проанализировали результаты лечения 45 пациентов с местно-распространенным плоскоклеточным раком языка. Всем пациентам проводилась комбинированная химиотерапия с регионарным внутриартериальным введением в 1-й день доцетаксела и цисплатина в дозах 60 мг/м², в дальнейшем со 2-го по 5-й дни проводилась внутривенная инфузия 5-фторурацила в дозе 750 мг/м²/сут. После 2 курсов лечения проводилась оценка эффекта, и пациенты, достигшие полного ответа опухоли после индукционного этапа лечения, получали курс дистанционной лучевой терапии в монорежиме, в то время как пациенты, достигшие лишь частичного ответа, — курс конкурентной химиолучевой терапии с регионарными введениями редуцированных доз доцетаксела и цисплатина 50 мг/м². По окончании лечения уровень полного клинического ответа составил 95,6 %, что является очень хорошим показателем для данной когорты пациентов. Медиана 5-летнего наблюдения на момент публикации материала не была достигнута, однако ожидаемый уровень общей 5-летней выживаемости составил 89,8 %.

С учетом столь высокой эффективности указанной схемы химиотерапии в нашем исследовании был применен аналогичный подход. Выбор данной схемы лечения был обоснован анализом литературы, демонстрирующим более выраженный клинический эффект и лучшие отдаленные результаты как при плоскоклеточном раке органов головы и шеи в целом [34, 35], так и при раке гортани в частности. В рандомизированном исследовании Y. Pointreau и соавт. проводилось срав-

нение 2 групп лечения пациентов с местно-распространенным плоскоклеточным раком гортани. В 1-й группе пациентов проводилась индукционная ПХТ по схеме PF, 2-я группа получала схему TPF, в дальнейшем обе группы пациентов проходили курс ДЛТ. Во 2-й группе 62,7 % пациентов получили полный объем лечения без редукции доз и отсрочек лечения, в 1-й группе этот показатель составил 32 %. Частота объективного ответа (ЧОО) опухоли у пациентов, получавших трехкомпонентную схему лечения, была на уровне 80 %, включая 41,8 % полных ответов и 38,2 % частичной регрессии опухоли. При применении комбинации цисплатина с 5-фторурацилом общая ЧОО составила 59,2 % (30,1 % полных ответов и 29,1 % частичных). Стабилизация и прогрессирование заболевания отмечались при применении PF и TPF в 15 и 40,8 % случаях соответственно [40].

В нашем исследовании после проведения 2–3 курсов индукционной комбинированной ПХТ у 71,5 % пациентов отмечен полный клинический ответ, общая же частота объективного ответа составила 96,4 %, что является достаточно высоким уровнем для индукционной ПХТ, не достижимым ни при одном режиме системной химиотерапии.

Другим важным преимуществом регионарной ВАХТ является низкий уровень системной токсичности, возможность проводить более агрессивное лечение у пожилых и соматически ослабленных больных. Как известно, проведение системной высокодозной химиотерапии по схеме PF и TPF сопровождается достаточно широким спектром нежелательных явлений. В ряде крупных исследований индукционной системной полихимиотерапии при плоскоклеточном раке головы и шеи продемонстрировано, что применение схемы TPF приводит к развитию тяжелой нейтропении III и IV степени у 83 % больных, чуть ниже этот показатель при исключении из схемы лечения таксанов — 56 %. Примечательный факт, что в достаточно большом количестве случаев, 30–35 %, исследователям приходилось редуцировать дозы или отходить от планируемого графика лечения ввиду выраженности побочных эффектов [40–42].

В нашем исследовании системная токсичность проявлялась в основном в виде лейкопении III–IV степени у 25,3 % пациентов, явлений фебрильной нейтропении не отмечено. Также в процессе лечения не было зарегистрировано явлений нефротоксичности, несмотря на применение платиносодержащей схемы лечения.

В целом зарегистрированные побочные эффекты закономерно связаны не столько с системной токсичностью цитостатических препаратов, сколько с воздействием их на слизистую оболочку гортани и гортаноглотки. Вкупе с ишемическим повреждением, возникающим при обтурации микрокатетером просвета артерии, это приводит к развитию мукозитов III–IV степени.

У 32,9 % пациентов в нашем исследовании выявлены мукозиты в области вестибулярного отдела гортани и грушевидного синуса, у 3 (10,7 %) пациентов это стало причиной проведения санационной ларингэктомии ввиду развития некроза хрящей гортани. По результатам гистологического исследования, у всех 3 пациентов выявлен лечебный патоморфоз IV степени. Данное явление описано в ряде исследований регионарной ВАХТ и является основным сдерживающим фактором для применения методики у данной группы пациентов. Существуют меры профилактики данного осложнения, заключающиеся в изменении концентрации вводимого противоопухолевого агента, а также изменении скорости и длительности введения или введения в так называемом режиме free flow, когда микрокатетер не обтурирует просвет артерии полностью [36–38].

Кроме того, специфическими побочными эффектами являются сосудисто-неврологические осложнения во время манипуляции в бассейне общей сонной артерии. У 2 (0,56 %) пациентов отмечены явления транзиторной ишемической атаки в бассейне внутренней сонной артерии на стороне манипуляции – в дальнейшем, на фоне ангиопротекторной и нейротропной терапии, с полным клиническим восстановлением. Надо отметить, что оба эти пациента были старше 65 лет и у обоих отмечалась выраженная извитость сонных артерий.

У 1 (0,28 %) пациента во время манипуляции в верхней щитовидной артерии возникла перфорация артерии, была установлена имплантируемая эндоваскулярная спираль, без признаков кровотечения в дальнейшем.

На момент публикации материала период наблюдения составил $15,7 \pm 7,2$ мес (от 3,9 до 30,6 мес, медиана 15,5 мес). По результатам исследования, 2-летняя общая выживаемость пациентов составила $95,8 \pm 4,1$ % (рис. 1, табл. 3), 2-летняя выживаемость без признаков прогрессирования пациентов составила $96,2 \pm 3,8$ и $90,1 \pm 6,8$ % соответственно. На момент публикации материала медианы наблюдения не достигнуты (рис. 2, табл. 5). В целом была отмечена тенденция к ухудшению прогноза при увеличении стадии заболевания, а также при локализации опухоли в вестибулярном отделе гортани.

Заключение

Предложенная в нашем исследовании тактика органосохраняющего лечения больных раком гортани III–IV стадии с заменой системной химиотерапии на регионарную ВАХТ на этапе индукции перед проведением лучевой терапии является высокоэффективной как с позиции выраженности непосредственного противоопухолевого эффекта, так и с позиции длительности безрецидивного периода и общей выживаемости пациентов. Регионарная ВАХТ позволяет в значительной степени повысить частоту регрессии первичной опухоли на фоне лечения.

Кроме всего прочего, регионарная ВАХТ позволяет проводить лечение у соматически ослабленных больных, что крайне актуально, учитывая тот факт, что большинство больных раком гортани относятся к старшей возрастной группе.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Nocini R., Molteni G., Mattiuzzi C., Lippi G. Updates on larynx cancer epidemiology. *Chin J Cancer Res* 2020;32(1):18–25. DOI: 10.21147/j.issn.1000-9604.2020.01.03;
2. Steuer C.E., El-Deiry M., Parks J.R. et al. An update on larynx cancer. *CA Cancer J Clin* 2017;67(1):31–50. DOI: 10.3322/caac.21386.
3. American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2019. Atlanta: American Cancer Society, 2019. Available online: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2019/cancer-facts-and-figures-2019.pdf>
4. Каприн А.Д. Состояние онкологической помощи населению в России в 2019 году. М., 2017. 16 с. [Kaprin A.D. The state of oncological care for the population in Russia in 2019. Moscow, 2017. 16 p. (In Russ.)].
5. Каприн А.Д., Старинский В.В. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. [Kaprin A.D., Starinsky V.V. Malignant neoplasms in Russia in 2015 (morbidity and mortality). Moscow: P. A. Herzen Moscow State Medical Research Institute-branch of the Federal State Budgetary Institution “NMIRC” of the Ministry of Health of Russia, 2017 (In Russ.)].
6. Ciolofan M.S., Vlăescu A.N., Mogoantă C.A. et al. Clinical, Histological and Immunohistochemical Evaluation of Larynx Cancer. *Curr Health Sci J* 2017;43(4): 367–75. DOI: 10.12865/CHSJ.43.04.14.
7. Steuer C.E., El-Deiry M., Parks J.R. et al. An update on larynx cancer. *CA Cancer J Clin* 2017;67(1):31–50. DOI: 10.3322/caac.21386.
8. Islami F., Trabacere I., Rota M. et al. Alcohol drinking and laryngeal cancer: overall and dose-risk relation—a systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol* 2010;46(11):802–10. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2010.07.015.
9. Altieri A., Garavello W., Bosetti C. et al. Alcohol consumption and risk of laryngeal cancer. *Oral Oncol* 2005;41(10):956–65. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2005.02.004.
10. Raitiola H., Pukander J., Laippala P. Glottic and Supraglottic Laryngeal Carcinoma: Differences in Epidemiology, Clinical Characteristics and Prognosis. *Acta Otolaryngol* 1999;119(7):847–51. DOI: 10.1080/00016489950180531.
11. Williamson A.J., Bondje S. Glottic Cancer. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021.

12. Markou K., Christoforidou A., Karasmanis I. et al. Laryngeal cancer: epidemiological data from Northern Greece and review of the literature. *Hippokratia* 2013;17(4):313–8.
13. Howlader N., Noone A.M., Krapcho M. et al (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975–2016, National Cancer Institute, Bethesda, MD, https://seer.cancer.gov/csr/1975_2016/, based on November 2018 SEER data submission, posted to the SEER website, April 2019.
14. Sheahan P., Ganly I., Rhys-Evans P.H., Patel S.G. Tumors of the Larynx. Principles and Practice of Head and Neck Surgery and Oncology. London: Informa, 2009. 658p.
15. Badwal J.S. Total Laryngectomy for Treatment of T4 Laryngeal Cancer: Trends and Survival Outcomes. *Pol Przegl Chir* 2018;6(91(3):30–7. DOI: 10.5604/01.3001.0012.2307.
16. Stankovic I., Milisavljevic D., Stankovic M. et al. Survival after Salvage Total Laryngectomy: The Influence of Previous Treatment. *J Nucl Med Radiat Ther* 2017;8:1 DOI: 10.4172/2155-9619.1000322.
17. Babin E., Beynier D., Le Gall D., Hitier M. Psychosocial quality of life in patients after total laryngectomy. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)* 2009;130(1):29–34.
18. McQuellon R.P., Hurt G.J. The psychosocial impact of the diagnosis and treatment of laryngeal cancer. *Otolaryngol Clin North Am* 1997;30(2):231–41.
19. Bindewald J., Oeken J., Wollbrueck D. et al. Quality of life correlates after surgery for laryngeal carcinoma. *Laryngoscope* 2007;117(10):1770–6. DOI: 10.1097/MLG.0b013e3180caa18c.
20. Subramaniam N., Balasubramanian D., Reddy R. et al. Organ Preservation Protocols in T4 Laryngeal Cancer: a Review of the Literature. *Indian J Surg Oncol* 2019;10(1):149–55. DOI: 10.1007/s13193-018-0840-9.
21. Forastiere A.A., Goepfert H., Maor M. et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 2003;349(22):2091–8. DOI: 10.1056/NEJMoa031317.
22. Tang Z.X., Gong J.L., Wang Y.H. et al. Efficacy comparison between primary total laryngectomy and nonsurgical organ-preservation strategies in treatment of advanced stage laryngeal cancer: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2018;97(21):e10625. DOI: 10.1097/MD.00000000000010625.
23. Forastiere A.A., Zhang Q., Weber R.S. et al. Long-term results of RTOG 91-11: a comparison of three nonsurgical treatment strategies to preserve the larynx in patients with locally advanced larynx cancer. *J Clin Oncol* 2013;31(7):845–52. DOI: 10.1200/JCO.2012.43.6097.
24. Forastiere A.A., Zhang Q., Weber R.S. et al. Long-term results of RTOG 91-11: a comparison of three non-surgical treatment strategies to preserve the larynx in patients with locally advanced larynx cancer. *J Clin Oncol* 2013;31(7):845–52. DOI: 10.1200/JCO.2012.43.6097.
25. Ghadjar P., Simcock M., Zimmermann F. et al. Predictors of severe late radiotherapy-related toxicity after hyperfractionated radiotherapy with or without concomitant cisplatin in locally advanced head and neck cancer. Secondary retrospective analysis of a randomized phase III trial (SAKK 10/94). *Radiother Oncol* 2012;104(2):213–18. DOI: 10.1016/j.radonc.2012.05.004.
26. Machtay M., Moughan J., Trotti A. et al. Factors associated with severe late toxicity after concurrent chemoradiation for locally advanced head and neck cancer: an RTOG analysis. *J Clin Oncol* 2008; 26(21): 3582–9. DOI: 10.1200/JCO.2007.14.8841.
27. Orphanidou C., Biggs K., Johnston M.E. et al. Prophylactic feeding tubes for patients with locally advanced head-and-neck cancer undergoing combined chemotherapy and radiotherapy-systematic review and recommendations for clinical practice. *Curr Oncol* 2011;18(4):e191–201. DOI: 10.3747/co.v18i4.749.
28. Nguyen N.P., North D., Smith H.J. et al. Safety and effectiveness of prophylactic gastrostomy tubes for head and neck cancer patients undergoing chemoradiation. *Surg Oncol* 2006;15(4):199–203. DOI: 10.1016/j.suronc.2006.12.002.
29. Robbins K.T., Kumar P., Regine W.F. et al. Targeted chemoradiation for advanced head and neck cancer – analysis of 213 patients. *Head Neck* 2000;22(7):687–93. DOI: 10.1002/1097-0347(200010)22:7<687::aid-hed8>3.0.co;2-w.
30. Foote R.L., Kasperbauer J.L., Okuno S.H. et al. A pilot study of high-dose intraarterial cisplatin chemotherapy with concomitant accelerated radiotherapy for patients with previously untreated T4 and selected patients with T3N0-N3M0 squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive. *Cancer* 2005;103(3):559–68. DOI: 10.1002/cncr.20803.
31. Rabbani A., Hinerman R.W., Schmalfuss I.M. et al. Radiotherapy and concomitant intraarterial cisplatin (RADPLAT) for advanced squamous cell carcinomas of the head and neck. *Am J Clin Oncol* 2007;30(3):283–6. DOI: 10.1097/01.coc.0000258118.38177.74.
32. Homma A., Sakashita T., Yoshida D. et al. Superselective intra-arterial cisplatin infusion and concomitant radiotherapy for maxillary sinus cancer- British Journal of Cancer 2013;109(12):2980–6. DOI: 10.1038/bjc.2013.663.
33. Furusaka T., Asakawa T., Tanaka A. et al. Efficacy of multidrug superselective intra-arterial chemotherapy (docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil) using the Seldinger technique for tongue cancer. *Acta Otolaryngol* 2012;132(10):1108–14. DOI: 10.3109/00016489.2012.684702.
34. Vermorken J.B., Remenar E., van Herpen C. et al. Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med* 2007;357(17):1695–704. DOI: 10.1056/NEJMoa071028.
35. Postner M.R., Herschock D.M., Blajiman C.R. et al. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2007;357(17):1705–15. DOI: 10.1056/NEJMoa070956.
36. Yokoyama J. A novel laryngeal preservation therapy for advanced laryngeal cancer (T3, 4) by superselective intra-arterial chemotherapy / Yokoyama J., Furukawa M. *J Jpn Bronchoesophageal Soc* 2009;60:93–9.
37. Nomura K. Intra-arterial cisplatin with concomitant radiation for advanced hypopharyngeal cancer. *Laryngoscope* 2013;123(4):916–22. DOI: 10.1002/lary.23870.
38. Yoshizaki T., Kondo S., Wakisaka N. Concurrent Intra-arterial Chemotherapy and Radiotherapy for Advanced Laryngeal Cancer. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2009;118(3):172–8. DOI: 10.1177/000348940911800303.
39. Richard J.M., Sancho H., Lepintre Y. et al. Intra-arterial methotrexate chemotherapy and telecobalt therapy in cancer of the oral cavity and oropharynx. *Cancer* 1974;34(3):491–6. DOI: 10.1002/1097-0142(197409)34:3<491::aid-cnrcr2820340303>3.0.co;2-g.
40. Pointreau Y., Garaud N., Chapet S. et al. Randomized Trial of Induction Chemotherapy With Cisplatin and 5-Fluorouracil With or Without Docetaxel for Larynx Preservation. *JNCI Journal of the National Cancer Institute* 2009;101(7):498–506. DOI: 10.1093/jnci/djp007.
41. Sanders I.W., Haslet K., Correa P. Sequential TPF chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer – a retrospective analysis of toxicity and outcomes. *Scott Med J* 2014;59(1):50–5. DOI: 10.1177/0036933013518153.
42. Lorch J.H., Goloubeva O., Haddad R.I. Induction chemotherapy with cisplatin and fluorouracil alone or in combination with docetaxel in locally advanced squamous-cell cancer of the head and neck: long-term results of the TAX 324 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2011;12(2):153–59. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70279-5.
43. Kowalski L.P., Batista M.B., Santos C.R. et al. Prognostic factors in T3, N0-1 glottic and transglottic carcinoma. A multifactorial study of 221 cases treated by surgery or radiotherapy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1996;122(1):77–82. DOI: 10.1001/archotol.1996.01890130069011.

44. Lin D.J., Goodfellow M., Ong J. et al. Treatment outcomes of laryngectomy compared to non-surgical management of T3 laryngeal carcinomas: a 10-year multicentre audit of 179 patients in the northeast of England. *J Laryngol Otol* 2020;134(12):1103–7. DOI: 10.1017/S0022215120002704.
45. Вартанян А.А., Огородникова М.В. Молекулярные механизмы действия препаратов платины. *Российский биотерапевтический журнал* 2004;3(1):14–9. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/molekulyarnye-mehanizmy-deystviya-preparatov-platiny> (дата обращения: 09.02.2021). [Vartanyan A. A., Ogorodnikova M. V. Molecular mechanisms of action of platinum preparations. *Russian Biotherapeutic Journal* 2004;3(1):14–9. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/molekulyarnye-mehanizmy-deystviya-preparatov-platiny> (accessed: 09.02.2021) (In Russ.)].

Вклад авторов

Д.А. Сафаров: проведение исследовательской работы, анализ статистических данных;
А.М. Мудунов: разработка дизайна исследования, руководство исследовательской группой;
Б.И. Долгушин: анализ публикаций по теме статьи, анализ полученных данных;
А.А. Ахундов: экспертная оценка данных, написание текста статьи;
И.А. Задеренко: сбор данных для анализа, статистическая обработка
Д.А. Пешко: графическое и лексическое оформление статьи, формирование списка литературных источников.

Authors' contributions

D.A. Safarov: research work, analysis of statistical data;
A.M. Mudunov: development of the research design, management of the research group;
B.I. Dolgushin: analysis of publications on the topic of the article, analysis of the obtained data;
A.A. Akhundov: expert evaluation of the data, writing the text of the article;
I.A. Zaderenko: data collection for analysis, statistical processing;
D.A. Peshko: graphic and lexical design of the article, formation of a list of literary sources.

ORCID авторов / ORCID of authors

Д.А. Сафаров / D.A. Safarov: <https://orcid.org/0000-0003-2793-5597>
А.М. Мудунов / A.M. Mudunov: <https://orcid.org/0000-0003-1255-5700>
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>
И.А. Задеренко / I.A. Zaderenko: <https://orcid.org/0000-0003-0183-4827>
Д.А. Пешко / D.A. Peshko: <https://orcid.org/0000-0003-1611-4603>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Этический комитет ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России подтверждает, что исследование проведено в соответствии с этическими нормами Хельсинкской декларации и отвечает требованиям, предъявляемым к подобным биомедицинским исследованиям, а также не противоречит законам Российской Федерации.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The Ethics Committee of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia confirms that the study was conducted in accordance with the ethical standards of the Helsinki Declaration and meets the requirements for such biomedical research, as well as does not contradict the laws of the Russian Federation.

Статья поступила: 30.01.2021. **Принята к публикации:** 28.03.2021.

Article submitted: 30.01.2021. **Accepted for publication:** 28.03.2021.

DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-1-51-72



Современная стратегия диагностики и лечения плоскоклеточного рака кожи

А.П. Поляков¹, А.Р. Геворков¹, А.А. Степанова²

¹Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3;

²Медицинский институт непрерывного образования ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств»; Россия, 125080 Москва, Волоколамское шоссе, 11

Контакты: Андрей Павлович Поляков appolyakov@mail.ru

Плоскоклеточный рак кожи (ПКРК) – второй по распространенности рак кожи после базальноклеточного. Противоопухолевое лечение, как правило, достаточно эффективно: частота излечения достигает 90 %. Особенностью первичного ПКРК является вариабельность темпов роста, а также склонность к поражению регионарных лимфатических узлов (от 1 % при высокодифференцированных опухолях до 10 % при низкой степени дифференцировки, размере >3 см и/или глубине инвазии >4 мм). В случае развития ПКРК в области послеожогового рубца частота регионарного метастазирования достигает 10–30 %. Существует также относительно небольшая вероятность отдаленного метастазирования с общей летальностью 2–3 %. При ПКРК головы и шеи возможно как гематогенное, так и периневральное распространение в ЦНС. Общая частота локальных рецидивов составляет 25 %. К основным факторам риска локорегионарного рецидива относятся локализация (в области головы и шеи), размер (>2 см), глубина инвазии (>4 мм), дифференцировка опухоли, периневральное поражение, иммунный статус пациента и предыдущее лечение. Опухоли, возникшие на участках, которые не подвергались воздействию солнечной радиации, и опухоли, возникшие в зоне предшествующего облучения, термического повреждения, рубцевания или хронического язвенного поражения, более склонны к рецидивированию и метастазированию. Низкодифференцированный и анапластический ПКРК метастазирует чаще, чем высокодифференцированный. Срединно расположенные опухоли в области маски лица и губы наиболее склонны к невральнй инвазии. При определении тактики лечения требуется мультидисциплинарный подход, определяемый с обязательным участием всех специалистов по противоопухолевому лечению.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак кожи, хирургическое лечение, лучевая терапия

Для цитирования: Поляков А.П., Геворков А.Р., Степанова А.А. Современная стратегия диагностики и лечения плоскоклеточного рака кожи. Опухоли головы и шеи 2021;11(1):51–72.

Current strategy of squamous cell carcinoma diagnosis and treatment

A.P. Polyakov¹, A.R. Gevorgov¹, A.A. Stepanova²

¹P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinsky Dr., Moscow 125284, Russia;

²Medical Institute of Continuing Education, Moscow State University of Food Production; 11 Volokolamskoe Hwy, Moscow 125080, Russia

Contacts: Andrey Pavlovich Polyakov appolyakov@mail.ru

Squamous cell carcinoma (SCC) is the second most common skin cancer after basal cell carcinoma. Usually, antitumor treatment is sufficiently effective: recovery rate is about 90 %. Primary SCC is characterized by variable growth rate, as well as by involvement of regional lymph nodes (from 1 % for well differentiated tumors to 10 % for poorly differentiated tumors, size >3 cm and/or invasion depth >4 mm). In case of SCC development near post-burn scar, the rate of regional metastasis is 10–30 %. A relatively small possibility of distant metastasis also exists, with overall mortality of 2–3 %. In SCC of the head and neck, both hematogenic and perineural advancement into the CNS are possible. Total rate of local recurrences is 25 %. The main factors of local and regional recurrences are location (head and neck), size (tumor diameter >2 cm), invasion depth (>4 mm), tumor differentiation, perineural involvement,

patient's immune status and previous treatment. Tumors in areas that weren't subjected to solar radiation and tumors in the areas of previous irradiation, thermal damage, scarring or chronic ulcers are more prone to recurrences and metastasis. Poorly differentiated and anaplastic SCC is more likely to metastasize compared to well differentiated tumors. Medially located SCC in the area of the face mask and lip is more prone to neural invasion. Multidisciplinary approach with involvement of all specialists in antitumor treatment is necessary for development of treatment tactics.

Key words: squamous cell carcinoma, surgical treatment, radiation therapy

For citation: Polyakov A.P., Gevorkov A.R., Stepanova A.A. Current strategy of squamous cell carcinoma diagnosis and treatment. *Opuholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2021;11(1):51–72. (In Russ.).

Введение

Первичный плоскоклеточный рак кожи (ПКРК) — медленно растущие опухоли, редко метастазирующие при своевременно проведенном лечении. Большинство пациентов с ПКРК имеют очень хороший прогноз: 5-летняя выживаемость превышает 90 % [1]. В большом одноцентровом исследовании с участием более 900 пациентов с ПКРК, наблюдавшихся в течение примерно 10 лет, частота рецидивов составила 4,6 %; поражение лимфатических узлов (ЛУ) наблюдалось в 3,7 % случаев, количество болезнь-специфических смертельных исходов составило 2,1 % [2]. В проспективном исследовании с участием 615 пациентов после хирургического лечения ПКРК частота местных рецидивов составила 3 %, метастазирования — 4 % (наблюдение продолжалось в среднем 43 мес) [3]. В большом когортном исследовании, проведенном в Великобритании, частота рецидивов составила 2,7 %, а частота метастазирования — 1,2 %, причем в 85 % случаев выявлены метастазы ПКРК кожи головы и шеи [4]. Самые последние европейские данные о риске метастазирования опубликованы Национальной службой регистрации и анализа данных о раке (National Cancer Registration and Analysis Service): совокупная частота локорегионарных или отдаленных метастазов через 15,2 мес составила 2,1 % (1,1 % у женщин, 2,4 % у мужчин). Большинство метастазов ПКРК (85,2 %) было выявлено в течение 2 лет после постановки первичного диагноза. У большинства пациентов с метастатическим ПКРК метастазы локализовались в ЛУ головы, шеи или околоушных слюнных желез (73,6 %). Риск метастазирования повышается с возрастом, у мужчин, у пациентов с иммуносупрессией, с высоким уровнем депривации, при локализации в области ушных раковин и губ [5]. Иммуносупрессия у пациентов с ПКРК может быть связана с инфицированием вирусом иммунодефицита человека, трансплантацией солидных органов, трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток или хроническим лимфолейкозом [6]. В нескольких исследованиях продемонстрировано, что результаты лечения были хуже у пациентов с ослабленным иммунитетом, чем у пациентов с отсутствием иммунных нарушений [7, 8]. У пациентов с иммуносупрессией локорегионарные рецидивы встречались чаще [7], а риск

метастатического ПКРК удваивался [9]. Смертность на уровне 494 случая на 100 тыс. человек зарегистрирована среди пациентов, перенесших трансплантацию [10]; более высокий риск рецидива, метастазы в ЛУ и высокая смертность также описаны при хроническом лимфолейкозе [11–13]. Смертность от ПКРК недостаточно тщательно документирована [14]. По данным онкологического реестра Норвегии, в 2000–2011 гг. 5-летняя общая выживаемость при локализованном ПКРК составила 88 % у женщин и 82 % у мужчин, при распространенном ПКРК — 64 и 51 % соответственно [15]. В проспективном исследовании 2149 случаев ПКРК (1434 пациента) зарегистрировано 2,8 % случаев болезнь-специфической смерти через 36,5 мес [16].

Молекулярный патогенез

Патогенез ПКРК ассоциирован с комплексом генетических мутаций высокой степени [17–19]. В большинстве плоскоклеточных карцином выявлены УФ-мутации с заменой С>Т или СС>ТТ (динуклеотидные мутации), хотя частично они могут быть пассажирскими и также обнаруживаются в окружающей опухоль коже, получившей фотоповреждения [20]. Индуцированные ультрафиолетовым излучением мутации затрагивают гены *TP53*, *CDKN2A* (участвуют в контроле клеточного цикла), *NOTCH1* и *NOTCH2*, эпигенетические регуляторы *KMT2C*, *KMT2D*, *TET2* и *TGFb*, приводят к их инактивации [18, 19, 21]. Генетические альтерации, являющиеся мишенью таргетной терапии, могут обнаруживаться в следующих генах: *PIK3CA*, *FGFR3*, *BRAF* и *EGFR* [22]. Мутации в клетках плоскоклеточного рака также ассоциированы с действием азатиоприна у пациентов с иммуносупрессией [18] и гиперактивностью эндогенной цитидиндеаминазы (мутация *APOBEC*) у пациентов с рецессивным буллезным эпидермолизом и с ожоговыми рубцами или хроническими язвами. При изучении ассоциаций всего генома выявлен однонуклеотидный полиморфизм, связанный с риском ПКРК (*MC1R*, *ASIP*, *TYR*, *SLC45A2*, *OCA2*, *IRF4*, *BNC2*), ген-супрессор для метастатического процесса *CADMI*, регулирующий клеточную пролиферацию фактор транскрипции *AHR*, а также регулятор секреции и клеточной пролиферации *SEC16A* [23, 24]. Микроокружение вовлечено в процесс развития ПКРК:

участвуют антиген лейкоцитов человека [25] и белок запрограммированной гибели клеток 1 и его лиганд-1 (PD-1 и PD-L1). Экспрессия PD-L1 была обнаружена примерно в 26 % случаев первичного ПКРК [26–28] и в 50 % метастатических поражений [27, 28]. Наследственные синдромы (пигментная ксеродерма, буллезный эпидермолиз, кожный альбинизм, анемия Фанкони и синдром Линча/синдром Muir–Torres также увеличивают риск ПКРК [29].

Диагностический алгоритм

Дифференциальный диагноз. Ранний ПКРК следует отличать от воспаленного себорейного кератоза, высокодифференцированного актинического кератоза и кератотической базальноклеточной карциномы, а низкодифференцированные случаи ПКРК — от амеланотической меланомы или более редких новообразований, таких как атипичная фиброксантома, карцинома Меркеля. Необходимо правильное ведение медицинской документации с измерением максимального клинического диаметра, фотодокументацией, перечислением симптомов до проведения биопсии и хирургического лечения. Измерение клинического диаметра важно, так как это основной критический параметр для определения степени риска и стадии ПКРК (размеры опухоли, указанные в гистологическом отчете, не могут выполнять эту функцию, так как они, как правило, изменяются при обработке образцов перед исследованием).

Дерматоскопия и другие неинвазивные методы диагностики. Метод дерматоскопии чаще применяется для диагностики пигментных поражений, но может оказаться полезным при дифференциальной диагностике сомнительных случаев, например минимально инвазивного ПКРК или пигментированных форм (для идентификации клубочковидных, патологически извитых, шпилькообразных сосудов и сосудов-точек). При ороговевающем ПКРК дерматоскопия позволяет выявить аномальную кератинизацию волосяных фолликулов и придатков кожи с белыми кругами, чаще встречающимися в очагах на лице, что ассоциировано с высокодифференцированными опухолями [30]. Низкодифференцированный ПКРК характеризуется очагами красного цвета, атипичными сосудами, отсутствием белого цвета и чешуек/гиперкератоза [31, 32]. Другие неинвазивные методы, такие как конфокальная микроскопия *in vivo* и оптическая когерентная томография, использовались ранее в редких случаях, но в настоящий момент нет достаточных данных для введения этих методов в рутинную диагностику. Несмотря на то что при конфокальной микроскопии выявляют характеристики, достоверно ассоциированные с теми или иными гистологическими типами (например, паракератоз, атипичные кератиноциты и сосудистые изменения), ограниченность проникающей способности лазера часто затрудняет оценку всей толщи опухоли. Таким образом,

на данный момент недостаточно доказательств в пользу необходимости использования данных методов в рутинной диагностике. Возможно, в дальнейшем роль конфокальной микроскопии в клинической практике будет заключаться в дифференцировании плоскоклеточного и базальноклеточного рака [33–35]. Оптическая когерентная томография различных модальностей обеспечивает визуализацию вертикального разреза ткани на глубину до 1–2 мм и может помочь отличить ПКРК *in situ* от ранних инвазивных форм ПКРК.

Гистопатологический диагноз. «Золотым стандартом» диагностики ПКРК считается гистологическое исследование. Во всех случаях подозрения на ПКРК необходимо выполнять биопсию или иссечение образования для гистологического исследования полученных образцов (рис. 1). В зависимости от размера опухоли и подхода к лечению может выполняться инцизионная биопсия, панч-биопсия или эксцизионная биопсия всего очага поражения. До биопсии следует измерить опухоль и зафиксировать наибольший клинический диаметр поражения (включая границы периферической эритемы), так как он имеет прогностическую ценность [36].

ПКРК состоит из скоплений атипичных эпителиальных опухолевых клеток, выходящих за пределы эпидермиса в подлежащую дерму. Подобно клеткам шиповатого слоя эпидермиса, атипичные клетки имеют тенденцию к ороговению, формируют роговые жемчужины [37, 38]. В отношении ПКРК можно использовать классификацию опухолей кожи Всемирной организации здравоохранения (4-й выпуск, 2018) [39]. В нее еще не включен десмопластический ПКРК, представленный преимущественно стромальными и веретенновидными клетками, с тенденцией к периневральной (ПНИ) или периваскулярной инвазии [40]. Десмопластический ПКРК относится к гистологическим подтипам высокого риска в руководстве Национальной объединенной онкологической сети (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) США и должен быть выделен из группы первичных ПКРК [41].

Для определения стадии необходимо собрать клинические данные, включающие демографические характеристики пациента, указать локализацию и клинический диаметр поражения. Гистологическое заключение (после удаления) должно содержать данные о гистологических факторах риска, необходимых для определения стадии и прогноза ПКРК: толщине, глубине инвазии, наличии ПНИ, степени дифференцировки, степени агрессивности и десмопластическом типе. Могут быть полезны дополнительные гистологические характеристики: гистологический подтип, наличие лимфоваскулярной инвазии, калибр пораженных нервов. Как и в случае меланомы, максимальная толщина опухоли измеряется в миллиметрах от зернистого слоя прилежащего интактного эпидермиса до основания опухоли. Глубина инвазии отражает степень

проникновения в подкожную жировую клетчатку (V уровень инвазии по Кларку и глубже для более агрессивных опухолей). В случае ПНИ необходима стандартизация отчетности.

К гистологическим подтипам, ассоциированным с высоким риском местного рецидива или метастазирования, относят десмопластический, метапластический (из веретенообразных клеток), акантолитический (железистый) или аденосквамозные (продуцирующие муцин) подтипы [41], их обнаружение является фактором высокого риска по рекомендациям NCCN.

По степени дифференцировки выделяют высокодифференцированный ПКРК с низким метастатическим потенциалом и низкодифференцированный ПКРК, характеризующийся агрессивным течением [37]. В гистопатологическом заключении также указывается наличие или отсутствие клеток опухоли в периферическом и близком крае резекции.

Прогностические факторы высокого риска

Все распространенные формы ПКРК (местно-распространенные или метастатические) по определению относятся к опухолям высокого риска, хотя первично они могут возникать как опухоли низкого риска. По данным ретроспективного исследования Немецкой дерматологической онкологической группы (German Dermatologic Cooperative Oncology Group), из 190 пациентов с распространенным ПКРК у 58 % первичная опухоль соответствовала критериям ранней стадии T (Tis, T1, T2) [42]. Таким образом, оценка риска особенно актуальна при первичном ПКРК для выявления случаев с высоким риском местного рецидива или метастазирования.

Различают внутренние (связанные с опухолью) и внешние (связанные с пациентом и врачом) факторы риска. В исследованиях выделены различные прогностические факторы высокого риска: максимальный клинический диаметр опухоли [2, 3, 43], гистологическая толщина опухоли [3, 16], уровень инвазии [2, 43], наличие десмоплазии [3, 16, 43], низкая степень дифференцировки, ПНИ, локализация [2, 3], иммуносупрессия [3, 16]. Предлагается выделение дополнительных факторов, таких как быстрый рост, плохо очерченные границы, очаги предшествующей лучевой терапии (ЛТ), рецидивирующее течение и положительные края резекции [41, 44]. Вариабельность перечня предложенных факторов высокого риска обусловлена разнородностью исследований. В ретроспективных исследованиях обычно оценивают небольшую выборку и/или разнородные группы пациентов и исследуют различные показатели, включая частоту местных рецидивов, метастазов в ЛУ, отдаленных метастазов, болезнь-специфическую выживаемость и общую выживаемость. Систематический обзор и метаанализ (36 исследований), проведенный в 2016 г., показал, что статистически зна-

чимыми факторами риска рецидива являются толщина опухоли по Бреслоу >2 и >6 мм, распространение за пределы подкожно-жировой клетчатки, ПНИ, диаметр опухоли >20 мм, локализация в области виска и низкая степень дифференцировки [45]. Статистически значимыми факторами риска возникновения метастазов в ЛУ признаны распространение за пределы подкожно-жировой клетчатки, толщина по Бреслоу >2 и >6 мм, диаметр >20 мм, низкая степень дифференцировки, ПНИ, расположение в области виска, уха, губы, иммуносупрессия. Факторы, повышающие смертность: диаметр >20 мм, низкая степень дифференцировки, локализация в области уха или губы, распространение за пределы подкожно-жировой клетчатки и ПНИ. Глубина поражения ассоциирована с максимальным риском местного рецидива и метастазирования, в то время как диаметр опухоли >20 мм — с максимальным риском болезнь-специфической смертности.

Выявление прогностических факторов высокого риска может повлиять на дальнейшую тактику ведения — потребовать применения более агрессивных хирургических методов и последующего строгого динамического наблюдения. Факторы высокого риска включают клинические признаки (диаметр опухоли, локализация, симптоматическая ПНИ), гистологические особенности (толщина или наличие глубокой инвазии, низкая степень дифференцировки, наличие десмоплазии, ПНИ), рентгенологические признаки (рентгенологически выявленная ПНИ, эрозия кости) и иммуносупрессию. Кроме того, комбинация 2 или более факторов высокого риска (низкая степень дифференцировки, клинический диаметр, наличие ПНИ и распространение за пределы подкожно-жировой клетчатки) по системе стадирования Brigham and Women's Hospital (BWH) значительно повышает риск неблагоприятного исхода.

Роль внешних факторов риска оценить сложнее, но клинический опыт показывает, что компромиссные решения при лечении раннего ПКРК, обусловленные просьбами пациентов уменьшить объем операции или желанием врача упростить лечение, приводят к ряду осложнений. Положительный край резекции коррелирует с риском обнаружения резидуальной опухоли, склонной к рецидивированию. Когда первоначальное иссечение выполнено частично, ПКРК часто рецидивирует, в основном местно, реже — в регионарные ЛУ [3, 4]. По результатам ретроспективного анализа, у пациентов с ПКРК группы высокого риска оценка этих факторов риска с целью стадирования может быть недостоверной из-за неадекватного объема резекции. У пациентов после хирургического лечения в технике Мооса только низкая степень дифференцировки и наличие распространения опухоли за пределы подкожно-жировой клетчатки ассоциированы с худшими прогностическими исходами [46]. Рецидивы не включены

в данное руководство как фактор высокого риска последующих рецидивов ввиду того, что первичный рецидив был результатом действия другого основного фактора высокого риска.

Стадирование

Для стадирования ПКРК в настоящее время используют 8-е издание (2017) руководства Союза по международному контролю над раком (Union for International Cancer Control, UICC) и 8-е издание (2017) руководства Американского объединенного комитета по исследованию рака (American Joint Committee on Cancer, AJCC) [47], а также 2 системы для стадирования по критерию T, а именно систему BWH [48] и систему H. Breuninger и соавт. [49].

В системах стадирования AJCC и UICC максимальный клинический диаметр первичной опухоли является основным признаком высокого риска для определения стадии T. Гистологически подтвержденное распространение за пределы подкожно-жировой клетчатки и наличие ПНИ перемещают опухоль на уровень T3, а местное распространение на кость или отверстие — на уровень T4 [50]. Система стадирования UICC различает ПКРК без поражения головы и шеи и ПКРК головы и шеи, в то время как система AJCC разработана только для стадирования рака головы и шеи. Система AJCC требует доработки, так как стадия T4 используется редко в силу низкой распространенности опухолей, отвечающих критериям включения, кроме того, некоторые опухоли стадии T2 ассоциированы с плохим прогнозом (в случае низкодифференцированного ПКРК) [51]. Еще одно важное ограничение систем стадирования AJCC и UICC — неоднородность III стадии, которая объединяет пациентов с метастазами в ЛУ и пациентов исключительно с первичным ПКРК. AJCC принимает классификацию ЛУ, используемую для плоскоклеточного рака слизистых оболочек органов головы и шеи, имеются сообщения о плохом прогнозе с точки зрения метастазирования в ЛУ [52, 53].

Система BWH предложена A. Jambusaria-Pahlajani и соавт. в 2013 г. с целью улучшения стратификации прогноза при опухолях стадии T2 по системе AJCC [48]. Система BWH базируется на результатах ретроспективного когортного исследования, проведенного в 1 учебном заведении, с многовариантным анализом и позволяет количественно определить уровень риска по количеству факторов риска. Четыре фактора риска оказались сильными независимыми прогностическими предикторами при многовариантном анализе не менее 2 конечных точек:

- 1) низкая степень дифференцировки;
- 2) ПНИ (изначально в нервы любого калибра [48], в модифицированной системе — в нервы диаметром $\geq 0,1$ мм [54]);
- 3) диаметр 2 см (в отличие от AJCC, где диаметр >2 см);
- 4) распространение за пределы подкожной клетчатки.

Опухоли стадии T2 стратифицированы на опухоли в стадии T2a, которые относятся к группе низкого риска (с одним из перечисленных выше факторов риска) и при которых наблюдается 16 % всех событий, связанных с плоскоклеточным раком (рецидивов, метастазов в ЛУ и/или смерти), и на опухоли в стадии T2b, которые относятся к группе высокого риска (с комбинацией 2–3 факторов риска) и при которых наблюдается 64 % всех связанных с плоскоклеточным раком событий. К стадии T3 относят опухоли, сочетающие все 4 фактора риска, а также факторы риска костной инвазии [48, 54]. В исследовании P.S. Karia и соавт. при опухолях T2b/T3 по системе BWH насчитывалось до 70 % случаев метастазирования в ЛУ и 85 % случаев болезнь-специфической смерти [54]. Системы стадирования (7-я и 8-я версии AJCC, BWH и Breuninger) сравнивали в популяционном когортном исследовании, и оказалось, что системы BWH и Breuninger лучше всего подходят для выявления пациентов с высоким риском метастазов ПКРК [55]. Однако было отмечено, что системы стадирования все еще не были оптимальными [56]. Из 103 пациентов с метастазами у 37,9 % опухоли относились к категории T2a по системе BWH, у 39,8 % — к категории T2b по системе BWH, в то время как по системе стадирования AJCC более 60 % из них попали в категорию T3 [55]. Система AJCC сравнивалась с системой BWH в ретроспективном исследовании E.S. Ruiz и соавт. на материале 680 первичных плоскоклеточных карцином головы и шеи. Обе системы характеризовались одинаковой монотонностью и однородностью, а система стадирования BWH была более эффективной в прогнозировании метастазирования в ЛУ и болезнь-специфической смерти [57]. Ретроспективное исследование показало, что система BWH имела тенденцию к завышению риска по сравнению с AJCC и UICC у 454 пациентов с ПКРК [58]. AJCC в основном используется для стадирования ПКРК, но неудовлетворительно определяет стадию распространенного ПКРК. Система стадирования BWH обеспечивает количественную оценку риска рецидива/метастазирования в ЛУ для пациентов из группы высокого риска. Очевидно, необходимы более удобные системы стадирования и соответствующие классификации, прошедшие тщательную проверку в популяционных или когортных исследованиях.

Методы визуализации лимфатических узлов

При первичном ПКРК без пальпируемых ЛУ визуализация для стадирования рекомендуется только пациентам с факторами высокого риска по системе Европейской ассоциации дерматоонкологов (European Association of Dermatooncology, EADO). ПКРК с повышенным риском метастазирования в ЛУ соответствует (но не ограничивается) стадии T3–4 по AJCC и стадии T2b–3 по BWH [57] (см. рис. 1). Методы визуализации,

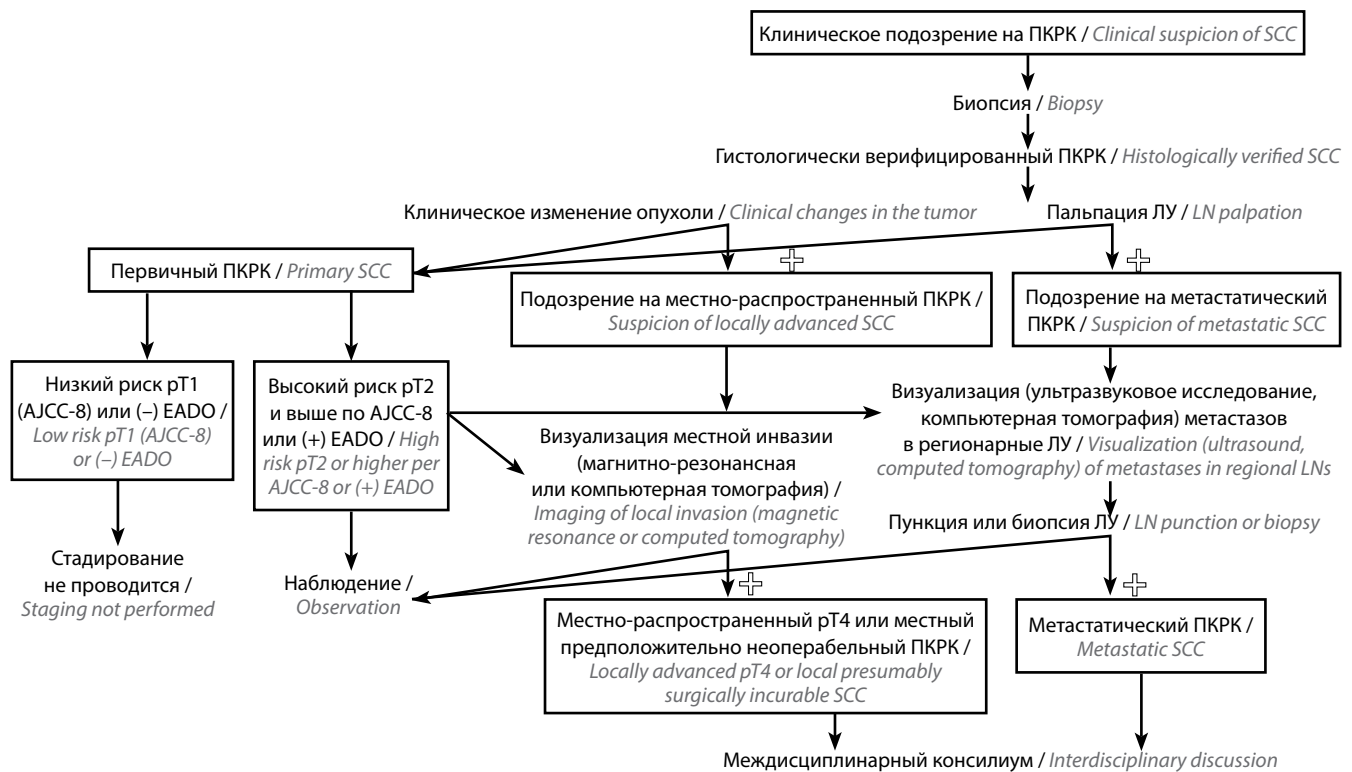


Рис. 1. Алгоритм обследования пациента с плоскоклеточным раком кожи (ПКРК). ЛУ — лимфатические узлы; AJCC-8 — 8-е издание (2017) руководства Американского объединенного комитета по исследованию рака; EADO — система Европейской ассоциации дерматонкологов

Fig. 1. Algorithm of examination of a patient with squamous cell carcinoma (SCC). LN — lymph nodes; AJCC-8 — American Joint Committee on Cancer 8th edition staging system; EADO — European Association of Dermatooncology system

такие как ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная томография (КТ) или позитронная эмиссионная компьютерная томография (ПЭТ-КТ), более чувствительны, чем клиническое обследование [59–62]. Исследование с участием 44 пациентов с плоскоклеточным раком вульвы и подозрением на метастазы в паховых ЛУ показало, что УЗИ — более чувствительный метод визуализации, чем КТ и магнитно-резонансная томография (МРТ), но менее специфичный [63]. Поскольку метастазы ПКРК в ЛУ могут быть более поверхностными и легко обнаруживаются при помощи УЗИ, оно может быть многообещающим и рентабельным минимально инвазивным методом диагностики для стадирования по критерию N [60].

Методы визуализации местно-распространенных опухолей и отдаленных метастазов

Для стадирования распространенного ПКРК необходимо проведение междисциплинарного онкологического консилиума с участием врача-радиолога для оптимизации использования методов визуализации. При распространенных опухолях или при подозрении на вовлечение подлежащих анатомических структур (орбитальная инвазия, ПНИ) могут потребоваться дополнительные методы визуализации, такие как КТ или МРТ, для точной оценки размера опухоли и предпо-

лагаемого метастатического распространения [64–67]. МРТ предназначена для визуализации внутричерепных поражений, ПНИ [60], а также для визуализации инвазии опухоли в окружающие мягкие ткани [65, 67]. КТ и ПЭТ-КТ — превосходные методы обнаружения отдаленного метастатического поражения [67] (см. рис. 1). Важный вопрос заключается в том, влияет ли выбор радиологического метода на подход к лечению. Ретроспективное исследование эффективности лучевой диагностики стадий T2b и T3 по системе BWH у 45 пациентов с ПКРК показало, что КТ (79 %) точнее, чем ПЭТ-КТ или МРТ. В это исследование не включены пациенты, прошедшие УЗИ. Визуализация повлияла на тактику ведения у 16 (33 %) пациентов [62].

Биопсия сторожевого лимфатического узла

Биопсия сторожевого лимфатического узла (БСЛУ) у пациентов с ПКРК направлена на выявление метастазов, раннее удаление которых может значительно улучшить прогноз. Систематический обзор 16 исследований, выполненный С. Navarrete-Dechent и соавт., сообщает о 13,9 % истинных результатов БСЛУ (32231 пациент) и 4,6 % ложноотрицательных заключений [68]. Однако опубликованные исследования включают небольшое количество пациентов [69–73]. В обзоре

литературы J.E. Allen, L.B. Stolle сообщили о чувствительности 79 %, специфичности 100 % и прогностической ценности отрицательного результата 96 % [74]. Согласно выводам систематического обзора Tejera-Vaquerizo и соавт. (23 исследования), положительные результаты БСЛУ получены у 8 % пациентов с ПКРК. В метаанализе A.R. Schmitt и соавт. (19 исследований, 130 пациентов с неаногенитальным ПКРК) оценена возможность определения стадии в качестве предиктора результатов БСЛУ. Выявлено микроскопическое вовлечение сторожевого ЛУ у 12,3 % пациентов, во всех случаях размер опухоли превышал 2 см [75]. Частота выявления пораженного сигнального ЛУ возрастала с увеличением стадии опухоли от 0 % при опухолях T1 по AJCC до 60 % при опухолях T4 по AJCC и достигала 7,1 % при опухолях T2a по BWH, 29,4 % при опухолях T2b по BWH и 50 % при опухолях T3 по BWH [75]. В систематическом обзоре A.S. Ross, C.D. Schmults упомина-

ется, что побочные эффекты БСЛУ редко выявлялись в исследованиях [76]. Таким образом, БСЛУ в настоящее время не может быть строго рекомендована при инвазивном ПКРК, кроме случаев, требующих судебной экспертизы, в силу отсутствия доказательств реальной прогностической ценности [68, 74, 76, 77].

Хирургическое лечение

Оптимальным методом лечения ПКРК высокого риска является хирургический, предпочтительна микрографическая техника Моса [78], но ее применение не всегда возможно. К альтернативным вариантам относятся широкое иссечение, хирургическое лечение в сочетании с адъювантной ЛТ и радикальная ЛТ (рис. 2).

Лучшей тактикой при ПКРК с метастазами в ЛУ считается хирургическое лечение в сочетании с адъювантной ЛТ [79]. За очень редким исключением комбинированное лечение оказывает положительный

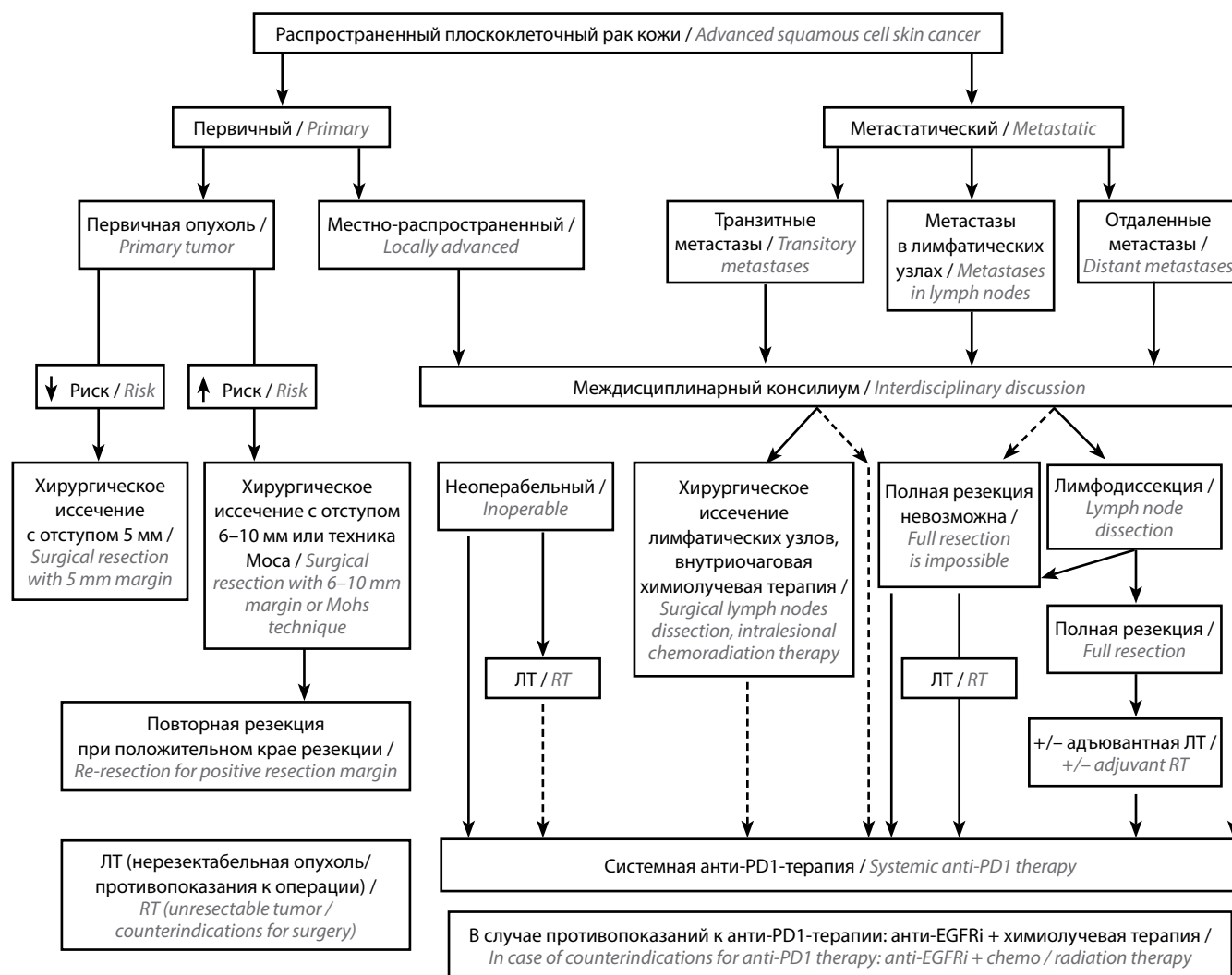


Рис. 2. Алгоритм выбора стратегии лечения пациента с плоскоклеточным раком кожи. ЛТ – лучевая терапия

Fig. 2. Algorithm of selection of treatment strategy for a patient with squamous cell carcinoma. RT – radiation therapy

эффект и не показано только пациентам с поражением 1 ЛУ без экстракапсулярного распространения [80]. Установлено, что сочетание хирургического лечения с адъювантной ЛТ улучшает локорегионарный контроль и выживаемость.

При невозможности хирургического лечения (например, при местно-распространенных формах, тяжелой соматической патологии или отказе пациента от хирургии) или в случаях, когда при операции могут образоваться обширные обезображивающие дефекты, методом выбора считается ЛТ. Как вспомогательный метод после первичного хирургического лечения с целью снижения риска рецидива назначается адъювантная терапия (системная или лучевая). Варианты системной терапии распространенного ПКРК включают иммунотерапию, применение ингибиторов EGFR, химио- и электрохимиотерапию. Препарат на основе антител, запрограммированных на блокировку рецептора PD-1 — семиплимаб — был одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration) США в 2018 г., а также Европейским агентством по оценке лекарственных средств (European Medicines Agency, EMA) в 2019 г. для лечения пациентов с метастатическим и местно-распространенным ПКРК, которым не показано радикальное хирургическое лечение и ЛТ по радикальной программе [81, 82]. Это единственный одобренный препарат для системной терапии ПКРК. Ранее использовались препараты платины. Есть сообщения о лечении распространенного ПКРК ингибиторами EGFR, в большинстве исследований использовался цетуксимаб, но результаты неоднозначны ввиду неоднородности и небольшой величины выборки пациентов. Возможно сочетанное применение цетуксимаба и ЛТ или химиотерапии [83]. Для всех пациентов с запущенными формами необходим мультидисциплинарный подход. Следует поощрять участие пациентов в клинических исследованиях, принимая во внимание ограниченность возможности использования имеющихся схем у пожилых пациентов и пациентов с сопутствующими заболеваниями из-за токсичности. Ретроспективное исследование Немецкой дерматологической онкологической группы с участием 190 пациентов с распространенным ПКРК продемонстрировало, что 59 % пациентов с местно-распространенным ПКРК не получали терапию после постановки диагноза, и только 32 пациента (29 случаев метастатического рака, 3 — местно-распространенного) прошли системную противоопухолевую терапию [84]. Для рецидивов ПКРК применима та же тактика ведения, что и для первичного ПКРК.

Хирургическое лечение первичного ПКРК. Возможно проведение традиционного хирургического вмешательства с безопасными краями резекции и операции под микрографическим контролем. Последняя обес-

печивает наивысшую частоту резекции R0 (>90 %), низкую частоту рецидивов (0–4 %) по сравнению с традиционной хирургией (3,1–8,0 %) [85–91]. Описаны следующие варианты техники Моса с исследованием интраоперационно замороженных срезов или с исследованием парафиновых срезов («медленная» техника Моса, 3D-гистология, полная оценка близких и отдаленных краев резекции). Эти время- и трудозатратные техники используются у пациентов с опухолями высокого риска, обеспечивают максимально радикальную резекцию при оптимальной анатомо-функциональной сохранности. Возможность ложноотрицательных краев резекции при исследовании интраоперационных замороженных срезов требует последующего подтверждения путем исследования парафиновых срезов [92, 93]. Дефекты, получаемые в результате резекции опухоли, часто требуют проведения реконструктивных операций (закрытия перемещенным или свободным лоскутом). Реконструкцию рекомендовано выполнять только после получения гистологического подтверждения отрицательных краев резекции. Хирургическое лечение опухолей, требующих широкого иссечения, должно выполняться специалистами с соответствующими навыками выполнения реконструктивных операций (в области дерматохирургии, пластической хирургии, хирургии головы и шеи).

Стандартное иссечение с послеоперационной оценкой краев резекции. Хирургическое иссечение опухоли в пределах клинически здоровых тканей с послеоперационной оценкой краев резекции — стандарт лечения инвазивного ПКРК [91]. Иссечение в пределах здоровых тканей с гистологически подтвержденными отрицательными краями резекции необходимо для минимизации риска локальных рецидивов и метастазирования [89, 94, 95]. В большинстве случаев выполняется исследование поперечных срезов парафиновых блоков, а в случаях ПКРК высокого риска предпочтительна интраоперационная оценка замороженных срезов. Несмотря на то что интраоперационная оценка замороженных срезов всего удаленного материала считается точным экспресс-методом, обеспечивающим низкую частоту осложнений при радикальном удалении опухоли лица, стоит учитывать вероятность ложноотрицательных результатов, что диктует необходимость подтверждения путем исследования парафиновых срезов [96]. Безопасные границы резекции определяются с учетом возможности субклинического распространения и риска рецидива [97], которые обусловлены факторами высокого риска, в том числе клиническими (диаметр опухоли >2 см, локализации высокого риска), гистологическими (толщина >6 мм или распространение за пределы подкожно-жировой клетчатки, ПНИ, низкая степень дифференцировки, десмоплазия), и факторами, связанными с пациентом (иммуносупрессия, пожилой возраст) (по EADO). Проспективные

исследования показали, что при хирургическом иссечении плоскоклеточных карцином диаметром <2 см низкого риска (четко определяемых клинически) отступ 4 мм обеспечивает излечение в 95–97 % случаев [98, 99]. Тем не менее небольшой размер опухоли не точно отражает истинную степень ее злокачественности, и дополнительные гистологические характеристики могут повышать риск вовлечения краев резекции даже при небольших опухолях [100]. Таким образом, в руководствах предлагается использовать следующие поля: от 4 до 6 мм для опухолей без признаков высокого риска [95, 101–103]. Европейский консенсус предлагает отступ в 5 мм для очагов низкого риска (см. рис. 2). Несмотря на то что при хирургическом лечении ПКРК высокого риска рекомендован более широкий отступ (чем при ПКРК низкого риска), в настоящее время не существует единых стандартов безопасных границ. В руководстве Американской академии дерматологии (American Academy of Dermatology, AAD) и руководстве NCCN рекомендуется более широкий край резекции при ПКРК высокого риска, но без дальнейшей детализации, в первую очередь из-за высокой вариативности характеристик, определяющих высокий риск, опухоль- или пациентспецифических факторов [104, 105]. В других руководствах отступ варьирует от 6 до 13 мм или предпочтение отдается микрографическому методу [101, 103, 106–109].

При опухолях, максимальный клинический диаметр которых превышает 2 см, и/или при наличии других факторов высокого риска требуется отступ ≥ 5 мм [98]. Европейский консенсус устанавливает безопасный отступ 6–10 мм для ПКРК высокого риска. В силу отсутствия сообщений о прогностической эффективности оценки факторов риска не могут быть даны специфические рекомендации относительно клинически безопасных границ, но величина отступа должна варьировать в пределах 6–10 мм и основываться на индивидуальной оценке рисков, опухоль- и пациентспецифических факторов. Пациентам с множественными инвазивными ПКРК (например, на коже тыльной стороны кистей или коже скальпа) как эффективный метод лечения может быть предложено иссечение пораженного участка единым блоком с последующей трансплантацией кожи. Иссекают также подкожно-жировую клетчатку (вместе с *galea aponeurotica* в зоне скальпа) с сохранением перихондрия или надкостницы при условии, что эти структуры не поражены опухолью [102]. При положительных краях резекции в операбельных случаях проводится повторное иссечение. Если края резекции оказались меньше, чем рекомендуемые на основании гистологического заключения безопасные границы, необходимость более широкого иссечения должна быть рассмотрена после оценки сокращения тканей (см. рис. 2).

Хирургия с микрографическим контролем. Микрографическая хирургия — собирательный термин, ис-

пользуемый для обозначения хирургических техник удаления карцином кожи. Все эти техники включают чередование этапов иссечения и выполнения горизонтальных срезов ткани после с исследованием их под микроскопом до тех пор, пока все края резекции не станут свободными от опухолевых клеток. В Европе используются 2 метода: микрографическая хирургия и 3D-гистология [92], в первом случае готовят замороженные срезы, во втором — парафиновые блоки с разнообразными модификациями срезов [93]. Не проводились рандомизированные исследования, в которых сравнивались результаты операций с микрографическим контролем или других 3D-технологий с результатами традиционного хирургического иссечения ПКРК [91]. Однако проспективные и ретроспективные исследования продемонстрировали важность микрографической техники в лечении опухолей головы и шеи [85–88, 91]. Совсем недавно 2 ретроспективных исследования подтвердили ее значение для предотвращения местных рецидивов. В исследовании 647 случаев ПКРК высокого риска было выявлено 19 (2,9 %) местных рецидивов, 31 (4,8 %) случай метастазов в ЛУ, 7 (1,1 %) случаев отдаленных метастазов и 7 (1,1 %) болезнь-специфических случаев смерти [89]. Низкая степень дифференцировки и распространение за пределы подкожно-жировой клетчатки были ассоциированы с местными рецидивами, метастазами в ЛУ, болезнь-специфической смертью. Другое ретроспективное исследование с участием 579 пациентов (672 плоскоклеточных карциномы головы и шеи: в 380 случаях проведена операция с микрографическим контролем, в 292 — стандартная резекция) показало, что после операций с микрографическим контролем частота рецидивов ниже (3 %), чем после традиционной резекции ПКРК головы и шеи (8 %) с поправкой на размер опухоли и глубокую инвазию [90]. Преимущество микрографической техники заключается в том, что удаление опухоли и необходимая реконструкция могут быть выполнены одномоментно.

Хирургическое лечение метастазов в регионарных ЛУ.

Данные о тактике ведения пациентов при метастазах ПКРК в регионарных ЛУ ограничены и получены в основном в исследованиях с включением случаев плоскоклеточного рака слизистой оболочки органов головы и шеи [110]. Вероятно, пациентам с метастазами ПКРК в ЛУ показано хирургическое лечение, аналогичное таковому в случаях другого рака кожи (меланомы или карциномы Меркеля). При всех опухолях, не поддающихся хирургическому лечению (при наличии пациентспецифических факторов или невозможности резекции R0), решение о выборе хирургической тактики должно приниматься на междисциплинарном онкологическом консилиуме. Лечебная диссекция регионарных метастазов в ЛУ, выявленных клинически или при последующей визуализации, является предпочтительной хирургической тактикой [95, 105, 108, 111–119].

Должна быть выполнена радикальная диссекция пораженных участков. Объем операции определяется на онкологическом консилиуме. При метастазах в подмышечных ЛУ должны быть удалены 3 группы подмышечных ЛУ. В случаях пахового метастазирования удаляют поверхностные и глубокие паховые ЛУ. Метастазы в шейных ЛУ требуют диссекции 5 групп ЛУ. При вовлечении околоушной слюнной железы, помимо поверхностной паротидэктомии, дополнительно выполняют шейную лимфодиссекцию, так как проведение самостоятельной ЛТ обеспечивает более низкие показатели болезнь-специфической выживаемости [120]. Неизвестно, влияет ли селективность метода на бессобытийную выживаемость и общую выживаемость. Профилактическая лимфодиссекция не рекомендуется при лечении пациентов с ПКРК без подтверждения метастазирования в ЛУ из-за низкой частоты метастазирования в ЛУ, тяжелых для пациента последствий лимфодиссекции и ограниченности доказательств ее необходимости пациентам с плоскоклеточным раком слизистой оболочки органов головы и шеи [121, 122]. Метаанализ 17 исследований с участием пациентов с метастазами плоскоклеточного рака в околоушных слюнных железах без каких-либо клинически обнаруживаемых заболеваний шеи показал, что общая распространенность составила 22,5 %. Авторы предположили, что плановая шейная лимфодиссекция рекомендована пациентам с метастатическим плоскоклеточным раком околоушной железы из-за распространенности скрытых заболеваний шеи. Уровень диссекции определяется на междисциплинарном консилиуме [123].

Лучевая терапия

Лучевая терапия относится к радикальным вариантам лечения ПКРК, однако в качестве самостоятельного метода чаще назначается пациентам старше 45 лет либо пациентам с наличием противопоказаний к операции, что связано как с высокой эффективностью хирургического лечения у молодых пациентов, так и с теоретическим риском развития радиоиндуцированных новообразований у больных при значительной ожидаемой продолжительности жизни. Приоритетным считается облучение первичных опухолей центральной зоны лица, вокруг носа и глаз в случае ожидаемого неудовлетворительного косметического результата оперативного вмешательства. Лучевое лечение не рекомендовано при инвазии в хрящ или при поражении кожи над хрящом, например кожи ушной раковины. Относительным противопоказанием считается предшествующая трансплантация сердца или почки в связи с повышенным риском появления новых опухолей кожи.

Лучевое лечение ПКРК обеспечивает 5-летнюю выживаемость на уровне 90 %, а также хороший косметический результат (более чем у 80 % больных). От-

мечается хорошая переносимость терапии, а постлучевые осложнения встречаются редко. К возможным отсроченным побочным эффектам относятся телеангиэктазии, атрофия кожи, гипопигментация, алопеция, некроз кожи (3 %), остеорадионекроз (1 %), хондрит/некроз хряща (крайне редко при фракциях <3 Гр). Особое внимание нужно уделять возможному развитию синдрома сухого глаза при облучении опухоли в непосредственной близости от слезной железы и ее протока.

Показания к самостоятельной ЛТ или химиолучевой терапии:

- неоперабельность пациента (ввиду соматического состояния, возраста, риска, связанного с анестезией);
- нерезектабельность опухоли;
- высокий риск нерадикальной операции (ввиду глубокой инвазии опухоли, особенно при локализации во внутреннем углу глазной щели, носогубной складке, постурикулярной области);
- потенциально неудовлетворительный косметический результат операции, в том числе из-за массивного поверхностного опухолевого поражения (требующего удаления носа, энуклеации глаза, ампутации уха, значительной по объему операции на губе);
- множественные очаги поражения кожи;
- отказ пациента от операции.

Высокая эффективность ЛТ была доказана в нескольких крупных исследованиях. Так, в публикации В. Hernandez-Machin и соавт. проанализирован опыт лечения 106 пациентов с ПКРК и продемонстрированы показатели 5- и 15-летнего локального контроля 93 и 79 % соответственно. При этом 97 % опухолей локализовались в области головы и шеи.

В исследовании А.В. Cognetta и соавт. проанализированы результаты самостоятельного лучевого лечения 994 больных ПКРК; частота достижения 5-летнего локального контроля составила 94 %. При поражении размером >2 см значительно возрастал риск рецидива.

При местно-распространенном опухолевом поражении и отказе от операции возможно проведение одновременной химиолучевой терапии с использованием препаратов платины либо цетуксимаба. Так, в проспективном одноцентровом исследовании II фазы 14 пациентов получали цисплатин в дозе 40 мг/м² или карбоплатин (AUC 2) в сочетании с ЛТ с общей дозой 70 Гр в 35 фракциях. Внушает надежду, что все пациенты, кроме одного, смогли завершить ЛТ, а 42 % из них также прошли плановую химиотерапию. Токсичность была приемлемой, а частота полного ответа составила 57 % (8 из 14 пациентов), еще у 2 (14 %) пациентов полный ответ был достигнут после паллиативной хирургической операции. Общая выживаемость в течение 3 лет составила 54 %.

Лучевая терапия часто проводится в адъювантном режиме при лечении ПКРК высокого риска рецидивирования, например образований размером >2 см

с ПНИ, локализующихся в области высокого риска. В исследовании M.J. Veness и соавт. 74 австралийских пациента с метастазами ПКРК в шейных ЛУ, прошедшие хирургическое лечение в комбинации с адъювантной ЛТ отличала более низкая частота рецидивов (15 % против 77 %) и более высокая 3-летняя бессобытийная выживаемость (70 % против 45 %) по сравнению с пациентами, перенесшими только хирургическое лечение [79]. Позднее J.T. Wang при анализе 122 случаев в Австралии показал 5-летнюю общую выживаемость 66 % на фоне адъювантной ЛТ по сравнению с 27 % при самостоятельном хирургическом [118].

Особое внимание следует уделять такому показанию к послеоперационной ЛТ, как ПНИ, являющаяся маркером неблагоприятного исхода даже при агрессивном хирургическом и лучевом лечении. Наиболее часто поражаются тройничный (V) и лицевой (VII) нервы, которым следует уделять особое внимание при выборе объема операции и послеоперационной ЛТ.

Систематический обзор P.S. Karia и соавт. (1818 случаев ПКРК) позволил выявить 4 основных фактора риска рецидива опухоли: размер опухоли ≥ 2 см, низкая степень дифференцировки, ПНИ ($\geq 0,1$ мм) и инвазия в жировую клетчатку. Так, 10-летний риск локального рецидива при отсутствии факторов составил 0,6 %, при 1 факторе — 5 %, при 2–3 факторах — 21 %, при 4 факторах — 67 % [64].

Показания к послеоперационной ЛТ:

- положительный край резекции;
- ПНИ;
- лимфоваскулярная инвазия;
- T3 с размером первичной опухоли >3 см;
- T4;
- регионарное метастазирование;
- исходное поражение кожи над околоушной слюнной железой.

Противопоказания к ЛТ:

- системные заболевания кожи (склеродермия и др.);
- локализация опухоли в ранее облученной области;
- локализация опухоли в области послеожогового рубца;
- локализация в плохо кровоснабжаемой и/или регулярно травмируемой области.

Относительные противопоказания к ЛТ:

- инвазия опухоли в хрящ, сустав, кость;
- возраст <45 лет ввиду риска развития отсроченного постлучевого косметического дефекта (через 5–10 лет) и/или радиоиндуцированной опухоли;
- локализация опухоли в волосистой части (скальп, бровь) ввиду возможной необратимой эпиляции;
- локализация во внутреннем углу глаза ввиду риска развития синдрома сухого глаза или стеноза носослезного канала;
- локализация на верхнем веке ввиду риска кератинизации конъюнктивы;
- локализация в области, подверженной инсоляции.

Также ЛТ может проводиться при рецидивах и в качестве паллиативного средства, например при местно-распространенном характере роста, в том числе при метастатическом поражении регионарных ЛУ.

Схемы и методики ЛТ. При облучении опухолей головы и шеи требуется иммобилизация с помощью фиксирующих устройств (маски, подголовника, рамки и т. п.). Применяются также различные индивидуальные приспособления для оптимизации распределения доз в мишени и защиты здоровых тканей (маски со свинцовыми/алюминиевыми и другими вкладками, болюс 0,5–1,0 см и др.) (рис. 3).

При выборе мишени исходно определяется макрообъем опухоли (gross tumor volume) как область первичного опухолевого поражения или ложе удаленной опухоли/регионарных метастазов. Далее в зависимости от локализации мишени и наличия факторов риска (например, ПНИ) для определения клинического объема мишени (clinical target volume) требуется дополнительный отступ от границ макрообъема опухоли 3–20 мм. При формировании конечного объема облучения (planning tumor volume) с учетом точности подведения дозы также необходим отступ от клинического объема мишени 3–5 мм (рис. 4).

В зависимости от объема и формы мишени облучения, а также от ее расположения могут проводиться электронно-лучевая терапия, близкофокусная рентгенотерапия, а также фотонная терапия (рекомендована ЛТ с модуляцией интенсивности). С учетом глубины расположения облучаемого объема применяют ионизирующее излучение различных энергий. Мишень должна получить 90–95 % дозы в зависимости от типа излучения.

Стандартной схемой ЛТ при ПКРК является подведение суммарной дозы 60–66 Гр к области опухолевого поражения в 30–33 фракциях (фракция 2 Гр). При профилактическом облучении регионарных лимфоколлекторов (при ПКРК высокого риска) подводят суммарную дозу 50 Гр (фракция 2 Гр) ипсилатерально (при латерализованной опухоли), либо билатерально (при поражении центральных отделов головы и шеи). Альтернативные схемы облучения представлены в таблице.

Альтернативное лечение отдельных случаев первичного плоскоклеточного рака

Кюретаж и электродиссекция. Не проводились проспективные исследования, в которых сравнивался бы кюретаж и электродиссекция с другими методами лечения. В системном обзоре сообщается о низкой частоте рецидивов после лечения опухолей небольших размеров (<2 см) [91]. Консенсус экспертов AAD сообщает, что кюретаж и электродиссекция могут рассматриваться как вариант лечения небольших опухолей низкого риска (по системе NCCN) [95, 105]. Кюретаж

Схемы фракционирования при проведении лучевой терапии плоскоклеточного рака кожи

Fractionation schemes for radiation therapy of squamous cell carcinoma

Схема Scheme	Показания Indications
8 Гр (1 фракция) 8 Gy (1 fraction)	Паллиативная ЛТ Palliative RT
12–20 Гр (1 фракция) 12–20 Gy (1 fraction)	Мишень размером <3 см (если неважен косметический результат) либо паллиативная ЛТ Target below 3 cm (when cosmetic result is unimportant) or palliative RT
20 Гр (5 фракций) за 1 нед 20 Gy (5 fractions) in 1 week	Паллиативная ЛТ Palliative RT
24 Гр (2 фракции с разницей в 5 нед) 24 Gy (2 fractions within 5 weeks)	Мишень размером <5 см (у пожилых ослабленных пациентов или если неважен косметический результат) Target below 5 cm (in older weaker patients/when cosmetic result is unimportant)
30–35 Гр (5 фракций) за 1 нед 30–35 Gy (5 fractions) in 1 week	Мишень размером <2 см (за исключением случаев близости хряща) Target below 2 cm (except for closeness to cartilage)
36 Гр (6 фракций) за 6 нед 36 Gy (6 fractions) in 6 weeks	Паллиативная ЛТ Palliative RT
Брахитерапия 40–45 Гр (8–10 фракций) по 2 фракции в нед. Возможны альтернативные индивидуальные режимы фракционирования доз излучения (до 90–120 Гр за 3–5 фракций) Brachytherapy 40–45 Gy (8–10 fractions), 2 fractions per week. Alternative individualized fractionation regimens of radiation doses are possible (up to 90–120 Gy in 3–5 fractions)	Поверхностно расположенные опухоли Superficial tumor
45 Гр (10 фракций) за 2 нед. У пожилых истощенных пациентов допустимо проведение курса за 3 нед 45 Gy (10 fractions) in 2 weeks. In older emaciated patients a 3-week course is acceptable	Мишень размером <5–6 см Target below 5–6 cm
50 Гр (15 фракций) за 3 нед 50 Gy (15 fractions) in 3 weeks	Мишень размером <2 см Target below 2 cm
50 Гр (20 фракций) за 4 нед 50 Gy (20 fractions) in 4 weeks	Послеоперационная ЛТ Postsurgical RT
55 Гр (20 фракций) за 4 нед 55 Gy (20 fractions) in 4 weeks	Мишень размером до 5–6 см Target below 5–6 cm
60–66 Гр (30–33 фракции за 6,0–6,5 нед) 60–66 Gy (30–33 fractions in 6.0–6.5 weeks)	Схема имеет преимущество в случае близости радиочувствительных здоровых тканей, особенно при размерах мишени >6 см. Самостоятельная или послеоперационная ЛТ (60 Гр при R (–) и ECE (–), 66 Гр при R (+), ECE (+) The scheme is beneficial in case of closeness to radiosensitive healthy tissues, especially if the target is > 6 cm. Self-contained or postsurgical RT (60 Gy for R (–) and ECE (–), 66 Gy for R (+), ECE (+)
60–64 Гр (30–32 фракции) 60–64 Gy (30–32 fractions)	Опухоль размером <2 см Tumor below 2 cm

Примечание. ЛТ – лучевая терапия.

Note. RT – radiation therapy.

и электродиссекция (2 цикла) могут применяться и в отдельных случаях множественных ПКРК, но хирургическое иссечение, безусловно, надежнее этого «слепого» метода. Локализация поражения на коже с терминальными волосами (коже головы, лобка, подмышечных

впадин, в области бороды и усов у мужчин) исключает возможность использования кюретажа и электродиссекции [95, 105].

Криохирургия, лазерное воздействие, фотодинамическая терапия. При выборе тактики ведения пациентов

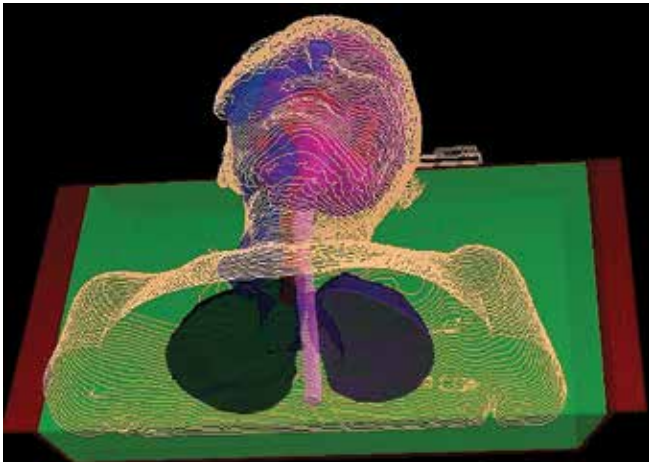


Рис. 3. Внешний контур при планировании послеоперационной лучевой терапии местно-распространенного рака кожи T2N1M0 (данные отдела лучевой терапии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена)

Fig. 3. External perimeter during planning of postsurgical radiation therapy of locally advanced T2N1M0 skin cancer (data from the Radiation Therapy Department of the P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute)

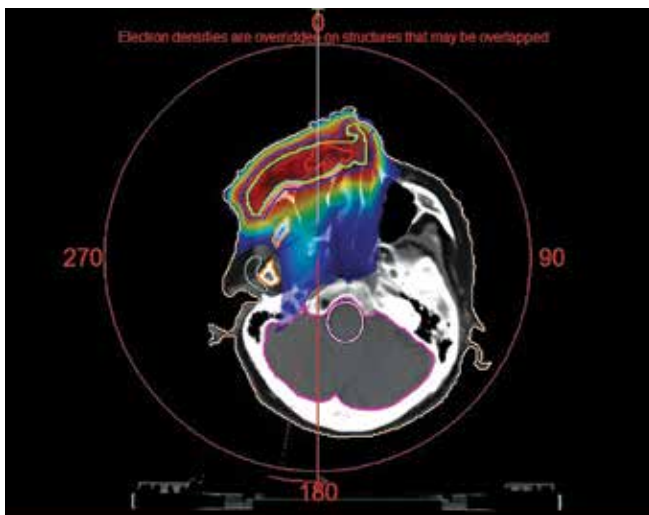


Рис. 4. Распределение доз ионизирующего излучения в области ложа удаленной опухоли с болусом у больной раком кожи T2N1M0 (данные отдела лучевой терапии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена)

Fig. 4. Distribution of ionizing radiation doses in the area of distant tumor bed with a bolus in a female patient with T2N1M0 skin cancer (data from the Radiation Therapy Department of the P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute)

с ПКРК предпочтение отдается хирургии, так как рецидивы после попыток применения других деструктивных методов могут потребовать хирургического вмешательства в других масштабах. Доказательства эффективности фотодинамической терапии в лечении инвазивного ПКРК недостаточны для выбора этого метода [124]. При систематическом обзоре и объединенном анализе обзорных исследований сделано

заключение о низкой частоте рецидивов после криотерапии, но большинство включенных в анализ опухолей были небольшими и относились к группе низкого риска, а качество доказательств было низким [91]. Руководство AAD заявляет, что криохирургия может быть рассмотрена в случаях ПКРК низкого риска, когда применение более эффективных методов лечения противопоказано или трудноосуществимо, но это редкое явление [105]. Тем не менее в отдельных случаях ПКРК низкого риска пациентам с распространенным процессом может быть предложена криотерапия [125, 126].

Внутриочаговое введение цитостатических препаратов. При кератоакантомах с типичными клиническими признаками введение внутрь очага поражения цитостатических препаратов (метотрексата, 5-фторурацила или блеомицина, или интерферона) может рассматриваться как метод уменьшения рубцевания при самостоятельном заживлении поражения [127–129]. Если полный регресс не достигнут, опухоль следует удалить хирургически с целью исключения развития риска агрессивного ПКРК.

Адьювантная системная терапия

Нет достоверных доказательств эффективности адьювантной системной терапии локализованного ПКРК после резекции R0 [130–135]. Адьювантная терапия 13-цисретиновой кислотой и интерфероном не отдавала возникновение рецидива или новой первичной опухоли [133]. Адьювантная химиотерапия (пероральный прием капецитабина и применение других системных цитотоксических препаратов) или таргетная терапия (ингибиторами EGFR) не входит в общепринятые рекомендации, поскольку отсутствуют доказательства эффективности, основанные на данных о выживаемости [134]. В ретроспективном исследовании с участием пациентов с резецированной карциномой высокого риска сравнивали результаты ЛТ в сочетании с применением цетуксимаба ($n = 29$) и ЛТ как самостоятельного метода ($n = 39$). Комбинированная терапия повышает безрецидивную выживаемость по сравнению с самостоятельной ЛТ (2-летняя 72 и 53 %, 5-летняя 66 и 29 % соответственно) [135]. В настоящее время нет достоверных доказательств эффективности адьювантной системной терапии ПКРК, но продолжаются клинические испытания препаратов семиплимаб и пембролизумаб.

Неоадьювантная терапия

Неоадьювантная терапия направлена на уменьшение размера опухоли до операции с целью сокращения размеров хирургического дефекта и облегчения реконструкции. Количество исследований неоадьювантной терапии ингибиторами рецептора EGFR мало, и они проведены на небольших выборках [133–136]. Неоадьювантная терапия в данный момент не может быть

рекомендована в силу отсутствия адекватных доказательств. Ожидается публикация результатов неoadъювантной терапии семиплимабом.

Лечение транзитных метастазов

Сателлитные, или транзитные метастазы подлежат хирургическому удалению, если их количество, размер и локализация позволяют провести радикальное лечение. По данным анализа серии клинических наблюдений, адъювантная ЛТ может быть полезной в таких случаях [137]. При множественных неоперабельных метастазах на конечностях ранее единственным вариантом была ампутация всей конечности; в настоящее время нет достоверных доказательств влияния ампутации на прогноз и доступны местные и системные альтернативные методы лечения, позволяющие предотвратить увечья [138]. Методы местного лечения – ЛТ, внутриочаговая химиотерапия (5-фторурацилом, блеомицином или метотрексатом), внутриочаговое введение рекомбинантного интерферона α , электрохимиотерапия или изолированная перфузия конечностей [139, 140]. Системное лечение проводят пероральными ретиноидами, препаратами платины, ингибиторами EGFR и анти-PD-1-иммунными препаратами [141]. Семиплимаб (анти-PD-1-агент) – единственный препарат, одобренный для этих целей [81, 82]. В случаях ятрогенной иммуносупрессии должна быть рассмотрена возможность уменьшения дозы или отмены иммунодепрессантов [7].

Системная терапия распространенного плоскоклеточного рака кожи

Ингибиторы контрольных точек. До недавнего времени системная терапия не была официально одобрена для лечения метастатического ПКРК. Подобно другим УФ-индуцированным типам рака кожи, ПКРК входит в число онкологических заболеваний с высокой частотой соматических мутаций [142], и мутировавшие белки могут выступать в качестве новых антигенов, которые может распознавать иммунная система [143]. Результаты иммуногистохимических исследований показали, что уровень экспрессии PD-L1 в клетках ПКРК повышается по сравнению с уровнем в нормальных клетках кожи, но не коррелирует с клиническим ответом [144]. Иммунные ингибирующие молекулы были обнаружены в микроокружении ПКРК [145, 146]. В клиническом испытании I–II фазы, недавно опубликованном A. Lee и соавт., 193 пациента с местно-распространенным или метастатическим ПКРК получали ингибитор PD-1 семиплимаб в дозе 3 мг/кг или 350 мг каждые 2 нед внутривенно. Ответ на терапию оценивали каждые 8 нед. Были исключены пациенты, перенесшие трансплантацию органов, пациенты с гематологическими злокачественными новообразованиями или любыми иммуносупрессивными состояниями. Наи-

лучший общий ответ составил 50 % в фазе II (при этом в 7,7 % случаев был достигнут полный ответ). Показатели ответа были примерно одинаковыми у пациентов с регионарными и отдаленными метастазами. При медиане длительности наблюдения 18,5 мес в I–II фазе медиана безрецидивной выживаемости составила 18,4 мес, общая выживаемость не была достигнута на момент среза данных [141].

В целом отмечалась хорошая переносимость терапии: только 7 % пациентов прекратили лечение по причине побочных эффектов. Наиболее частыми нежелательными явлениями были диарея (27 %), утомляемость (24 %), тошнота (17 %), запоры (15 %) и сыпь (15 %). У 42 % пациентов были зарегистрированы нежелательные явления III степени или выше по СТСАЕ версии 4.03 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, унифицированные терминологические критерии для оценки тяжести нежелательных явлений), они включали диарею, утомляемость, запор, анемию и пневмонит. У 3 из 11 умерших пациентов, участвовавших во II фазе исследования, смерть наступила по причинам, не связанным с лечением [141]. На основании этого исследования семиплимаб был одобрен в сентябре 2018 г. Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США [81], а в июле 2019 г. – ЕМА в качестве средства лечения пациентов с метастатическим или местно-распространенным ПКРК, которые не являются кандидатами на хирургическое вмешательство или ЛТ [82]. Утвержденная доза – 350 мг каждые 3 нед в виде внутривенной инфузии длительностью >30 мин [141]. Недавно проведено подобное исследование пембролизумаба [147]. В то время как ингибиторы PD-1 обеспечивают значительно большую частоту ответа по сравнению с любым другими методами терапии метастатического ПКРК, в настоящее время их применение ограничено у пациентов, получающих иммуносупрессивные препараты после трансплантации органов, при аутоиммунных заболеваниях; нет исчерпывающей информации о пациентах с основным гематологическим онкологическим заболеванием, например хроническим лимфолейкозом [148]. Поскольку такие ограничения встречаются достаточно редко [84], ингибиторы PD-1 в будущем могут стать «золотым стандартом» терапии подавляющего большинства пациентов с местно-распространенным или метастатическим ПКРК. У пациентов после трансплантации почки, с плохим прогнозом и при неприменимости других методов возможно назначение ингибиторов PD-1 при меланоме. По данным систематического обзора, из 57 пациентов с метастатическим раком, перенесших трансплантацию и получавших иммунопрепараты (ниволумаб, пембролизумаб и ипилиумаб), у 37 % началось отторжение органа и 14 % умерли в результате реакции отторжения трансплантата. В обзоре нет данных о применении семиплимаба [148].

Ингибиторы EGFR

В случаях распространенного ПКРК отмечается повышение экспрессии EGFR с частотой 43–100 %, прямо пропорциональной метастатическому риску [149]. Генетическая активация EGFR путем мутации была зарегистрирована в небольшой подгруппе ПКРК (2,5 %) [150]. Доступные таргетные ингибиторы EGFR представлены ингибиторами внеклеточного домена EGFR на основе антител (цетуксимаб, панитумумаб) и низкомолекулярными ингибиторами тирозинкиназы (эрлотиниб, gefitinib и lapatinib).

Цетуксимаб — химерный моноклональный препарат человеческих и мышиных антител, ингибирующий EGFR, нацеленных на экстраклеточный домен EGFR и блокирующих внутриклеточную передачу сигналов через RAS/MAP-киназный путь. Цетуксимаб исследован в основном при распространенном ПКРК, панитумумаб оценивался в небольшой группе пациентов [151, 152]. Данные для эрлотиниба, gefitinib и lapatinib крайне ограничены [153, 154].

Цетуксимаб в сочетании с химиотерапией или лучевой терапией

Цетуксимаб одобрен ЕМА для лечения распространенного и метастатического ПКРК головы и шеи в сочетании с ЛТ и химиотерапией на основе препаратов платины. Цетуксимаб использовался не по инструкции (off-label) самостоятельно [152, 155–157] или в комбинации с ЛТ или терапией цисплатином по поводу распространенного ПКРК в небольших группах пациентов [83, 158–161]. Цетуксимаб считается радиосенсибилизатором, так как оказывает синергический эффект при сочетании с ЛТ [132, 161]. В проспективном исследовании с участием 20 пациентов с местно-распространенным ПКРК сравнивалась эффективность применения цетуксимаба в монорежиме и в комбинации с цисплатином или ЛТ (60–70 Гр). Комбинированная терапия обеспечила более высокую частоту ответа по сравнению с монотерапией цетуксимабом (контроль над заболеванием 92 % против 50 % соответственно и частота ответа 53 % против 33 % соответственно). Однако продолжительность ответа была короткой (общая выживаемость 11,1 мес; бессимптомная выживаемость 5,7 мес) [158]. Еще одно проспективное исследование применения цетуксимаба в сочетании с ЛТ включало 8 пациентов (средний возраст 81 год) с неоперабельным ПКРК. В нем продемонстрирована хорошая переносимость препарата и продолжительный контроль над заболеванием [83]. Ингибиторы анти-EGFR обычно имеют хорошую переносимость по сравнению со стандартной химиотерапией. Самые неблагоприятные побочные эффекты — кожные проявления, которые зависят от дозы и поражают эстетически значимые области, что значительно влияет на качество жизни пациента. Они включают папулопустулезную и угревую

сыпь, обычно появляющуюся в первые 1–2 нед от начала лечения, ксероз, зуд и токсикодермию рук и ногтей [152]. Цетуксимаб может применяться в качестве терапии 2-й линии, после семиплимаба (1-я линия), в сочетании с химиотерапией или ЛТ. Также он может быть рассмотрен в качестве препарата, применяемого перед химиотерапией у пожилых пациентов с сопутствующими заболеваниями, с плохой переносимостью химиотерапии.

В настоящее время не существует системной химиотерапии, одобренной для пациентов с запущенным ПКРК. В терапии распространенного ПКРК в монорежиме или в сочетании друг с другом применяют препараты платины (например, цисплатин или карбоплатин), 5-фторурацил, блеомицин, метотрексат, адриамицин, таксаны, капецитабин, доксорубицин, гемцитабин и ифосфамид. Данные об эффективности их применения неоднозначны, а выводы ограничены вследствие малого числа пролеченных пациентов, неоднородности схем лечения и критериев оценки результатов [162–168]. Терапия препаратами платины использовалась в качестве стандартной химиотерапии распространенного ПКРК [158, 166]. В недавнем системном обзоре сообщается только о 60 случаях монотерапии цисплатином метастатического ПКРК за 1989–2014 гг. [158]. Полный ответ был получен в 22 % случаев, частичный ответ — в 23 %, клинический ответ в целом получен у 45 % пациентов. Медиана безрецидивной выживаемости пациентов, у которых получен полный ответ, составила 14,6 мес (от 3 до 112 мес) [158]. Полихимиотерапия представляется более эффективной, чем монохимиотерапия, но характеризуется высокой частотой и выраженностью побочных эффектов и плохой переносимостью. Как правило, полный ответ был кратковременным и сопровождался ранним рецидивом.

Электрохимиотерапия

Электрохимиотерапия ПКРК представляет собой методику внутривенного инъектирования цитотоксического агента (обычно блеомицина или цисплатина) с последующим введением игольчатого электрода в опухолевые массы и подачей импульса [169]. Эффективность электрохимиотерапии в отношении контроля заболевания и частоты местного ответа составила от 20 до 70 % [160–173]. Электрохимиотерапия может применяться для снижения скорости прогрессирования опухоли преимущественно за счет предотвращения кровотечения и устранения симптомов, обусловленных массой опухоли. В европейском мультиинституциональном проспективном исследовании EURECA изучена эффективность электрохимиотерапии с блеомицином в 50 случаях ПКРК головы и шеи, не подлежавших хирургическому лечению и химиотерапии/ЛТ (по решению мультидисциплинарного консилиума). В течение 2 мес полный ответ был достигнут в 55 % случаев, частичный ответ — в 24 %, стабилизация заболевания —

в 15 %, прогрессирование — в 4 %. Основные нежелательные явления включали изъязвление кожи, гиперпигментацию и нагноение [174].

Клинические испытания

Пембролизумаб проходит клинические испытания в качестве средства лечения местно-распространенного или метастатического ПКРК, самостоятельно (NCT02964559, NCT03284424) или в сочетании с абесиноставом, фенилгидроксамовой кислотой, ингибитором широкого спектра гистоновой деацетилазы (NCT03590054), цетуксимабом (NCT03082534), онколитическим MG1, экспрессирующим MAGE-A3 (MG1-MAGEA3) и аденовирусной вакциной, экспрессирующей MAGE-A3 (NCT03773744). Оценивается также семиплимаб при рецидиве ПКРК шеи II–IV стадий (NCT03565783) и внутриочаговая терапия рецидивирующего ПКРК (NCT03889912) [175]. Продолжается II фаза исследования, в котором тестируется режим фиксированных доз и альтернативных интервалов дозирования семиплимаба (NCT02760498). Испытываются ингибиторы PD-1 в качестве адъюванта у пациентов с ПКРК высокого риска или местно-распространенным ПКРК для семиплимаба (NCT03969004) [176] и пембролизумаба (NCT03057613, NCT03833167) [177].

Кроме того, неоадъювантная системная терапия семиплимабом тестируется в ранних клинических испытаниях ПКРК головы и шеи (NCT03916627) [178].

Паллиативная терапия

Когда дальнейшее лечение невозможно, паллиативная помощь (хирургия, ЛТ, электрохимиотерапия) направлена на контроль распространения опухоли и уменьшение выраженности симптомов [172, 173]. ЛТ рассматривается в качестве паллиативного метода, применяемого с целью облегчения боли, остановки кровотечения и ограничения распространения опухоли на прилегающие критические области, такие как орбита или полость рта [179]. В этих случаях возможна комбинация ЛТ с химиотерапией в сочетании с цетуксимабом и другими ингибиторами EGFR. Однако нет достаточно убедительных доказательств, позволяющих включить эти методы в рекомендации.

Для улучшения общего качества жизни в режиме паллиативной терапии следует уделить особое внимание питанию, психологическим, социальным и экзистенциальным потребностям. Более того, психологическая поддержка имеет решающее значение. Предварительное планирование ухода, обсуждение желаний, потребностей и ценностей пациентов — необходимые инструменты паллиативного подхода. Поддерживающая терапия пациентов с опухолью кожи включает профилактику инфекций с ежедневным орошением опухоли теплой водой из-под крана, или 0,9 % раствором натрия хлорида, или 2 % либо 10 % раствором повидон-йода

[180]. При распаде опухоли рекомендованы повязки, содержащие сульфадиазин серебра или метронидазол в форме крема или геля, и пероральный прием метронидазола [180, 181]. Аппликации пасты оксида цинка или силиконового геля на окружающую опухоль кожу могут предотвратить мацерацию, вызванную опухолевым экссудатом. Применение кальций-альгинатных повязок, повязок с ксилометазолином или адреналином (1 : 1000) или нитратом серебра может временно остановить кровотечение [181]. Болевой синдром существенно влияет на качество жизни пациентов с инкурабельными формами ПКРК [182]. В случае неэффективности парацетамола или нестероидных противовоспалительных препаратов иногда назначают малые дозы опиоидов. В случаях локализованной боли выполняют блокаду нерва. При небольших раневых дефектах допустимы аппликации геля с морфином [182, 183].

Наблюдение

Наблюдение за всеми пациентами должно включать регулярный медицинский осмотр, в том числе осмотр всей кожи и осмотр и пальпацию послеоперационного рубца и регионарных ЛУ. Гистопатологически диагностированный ПКРК низкого риска у пожилых пациентов на участках, подверженных солнечному воздействию, не требует длительного наблюдения, а если оно все-таки необходимо, частота и продолжительность такого наблюдения устанавливаются после тщательной оценки факторов риска. Контрольные обследования пациентов с ПКРК высокого риска (согласно определению EADO) должны проводиться каждые 3–6 мес в течение первых 2 лет и каждые 6–12 мес в течение 3–5 лет, а затем ежегодно. УЗИ ЛУ следует выполнять каждые 3–6 мес в первые 2 года в зависимости от уровня риска [85]. При местно-распространенном или метастатическом ПКРК и после удаления местно-распространенных метастазов необходимо повторять клиническое обследование каждые 3 мес в течение первых 5 лет и затем каждые 6–12 мес. УЗИ ЛУ рекомендуется каждые 3–6 мес в течение 5 лет, а затем каждые 6–12 мес. Визуализацию (КТ/МРТ) следует проводить каждые 3–6 мес в первые 3 года, а затем на основании оценки отдельных симптомов. Пациентам с высоким риском других первичных заболеваний (иммуносупрессия, сопутствующие гематологические заболевания, генетическая предрасположенность, предшествующий множественный ПКРК) необходимо строгое наблюдение с контрольными обследованиями каждые 3–6 мес в течение всей жизни в зависимости от общего количества опухолей и частоты развития новых опухолей.

Заключение

Массивный характер поражения при распространенных формах ПКРК, как правило, требует хирургического вмешательства, которое приводит к возникновению

дефектов, снижающих качество жизни до неприемлемого, и с высокой вероятностью влечет жизнеугрожающие осложнения. Невозможность проведения ЛТ в силу анатомически сложной локализации опухоли, а также отсутствие убедительных данных о полном ответе на лекарственную терапию создает трудности при лечении пациентов с запущенными случаями ПКРК во всем мире.

В настоящее время возможности терапии распространенных неоперабельных форм ПКРК крайне

ограниченны, а четкие клинические рекомендации и стандарты ведения пациентов с такими случаями отсутствуют.

Высокая мутационная нагрузка в клетках ПКРК создает предпосылки для лечения ингибиторами контрольных точек (анти-PD-1-моноклональными антителами). Это направление имеет большие перспективы в успешном лечении распространенных форм ПКРК при невозможности хирургического лечения и проведения ЛТ.

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

1. Brougham N.D., Dennett E.R., Cameron R., Tan S.T. The incidence of metastasis from cutaneous squamous cell carcinoma and the impact of its risk factors. *J Surg Oncol* 2012;106:811e5.
2. Schmuls C.D., Karia P.S., Carter J.B. et al. Factors predictive of recurrence and death from cutaneous squamous cell carcinoma: a 10-year, single-institution cohort study. *JAMA Dermatol* 2013;149:541e7.
3. Brantsch K.D., Meisner C., Schonfisch B. et al. Analysis of risk factors determining prognosis of cutaneous squamous-cell carcinoma: a prospective study. *Lancet Oncol* 2008;9:713e20.
4. Nelson T.G., Ashton R.E. Low incidence of metastasis and recurrence from cutaneous squamous cell carcinoma found in a UK population: do we need to adjust our thinking on this rare but potentially fatal event? *J Surg Oncol* 2017;116:783e8.
5. Venables Z.C., Autier P., Nijsten T. et al. Nationwide incidence of metastatic cutaneous squamous cell carcinoma in England. *JAMA Dermatol* 2019;155:298e306.
6. Xu M.J., Lazar A.A., Garsa A.A. et al. Major prognostic factors for recurrence and survival independent of the American Joint Committee on Cancer eighth edition staging system in patients with cutaneous squamous cell carcinoma treated with multimodality therapy. *Head Neck* 2018;40:1406e14.
7. Manyam B.V., Garsa A.A., Chin R.I. et al. A multi-institutional comparison of outcomes of immunosuppressed and immunocompetent patients treated with surgery and radiation therapy for cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer* 2017;123:2054e60.
8. Rabinovics N., Mizrahi A., Hadar T. et al. Cancer of the head and neck region in solid organ transplant recipients. *Head Neck* 2014;36:181e6.
9. Lam J.K.S., Sundaresan P., Gebbski V., Veness M.J. Immunocompromised patients with metastatic cutaneous nodal squamous cell carcinoma of the head and neck: Poor outcome unrelated to the index lesion. *Head Neck* 2018;40:985e92.
10. Garrett G.L., Lowenstein S.E., Singer J.P. et al. Trends of skin cancer mortality after transplantation in the United States: 1987 to 2013. *J Am Acad Dermatol* 2016;75:106e12.
11. Mehrany K., Weenig R.H., Lee K.K. et al. Increased metastasis and mortality from cutaneous squamous cell carcinoma in patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:1067e71.
12. Velez N.F., Karia P.S., Vartanov A.R. et al. Association of advanced leukemic stage and skin cancer tumor stage with poor skin cancer outcomes in patients with chronic lymphocytic leukemia. *JAMA Dermatol* 2014;150:280e7.
13. Brewer J.D., Shanafelt T.D., Khezri F. et al. Increased incidence and recurrence rates of nonmelanoma skin cancer in patients with non-Hodgkin lymphoma: a Rochester Epidemiology Project population-based study in Minnesota. *J Am Acad Dermatol* 2015;72:302e9.
14. Green A.C., Olsen C.M. Cutaneous squamous cell carcinoma: an epidemiological review. *Br J Dermatol* 2017;177:373e81.
15. Robsahm T.E., Helsing P., Veierod M.B. Cutaneous squamous cell carcinoma in Norway 1963-2011: increasing incidence and stable mortality. *Cancer Med* 2015;4:472e80.
16. Eigentler T.K., Leiter U., Hafner H.M. et al. Survival of patients with cutaneous squamous cell carcinoma: results of a prospective cohort study. *J Invest Dermatol* 2017;137:2309e15.
17. South A.P., Purdie K.J., Watt S.A. et al. NOTCH1 mutations occur early during cutaneous squamous cell carcinogenesis. *J Invest Dermatol* 2014;134:2630e8.
18. Inman G.J., Wang J., Nagano A. et al. The genomic landscape of cutaneous SCC reveals drivers and a novel azathioprine associated mutational signature. *Nat Commun* 2018;9:3667.
19. Chitsazadeh V., Coarfa C., Drummond J.A. et al. Cross-species identification of genomic drivers of squamous cell carcinoma development across preneoplastic intermediates. *Nat Commun* 2016;7:12601.
20. Alexandrov L.B., Nik-Zainal S., Wedge D.C. et al. Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature* 2013;500:415e21.
21. Cammareri P., Rose A.M., Vincent D.F. et al. Inactivation of TGFβ receptors in stem cells drives cutaneous squamous cell carcinoma. *Nat Commun* 2016;7:12493.
22. Al-Rohil R.N., Tarasen A.J., Carlson J.A. et al. Evaluation of 122 advanced-stage cutaneous squamous cell carcinomas by comprehensive genomic profiling opens the door for new routes to targeted therapies. *Cancer* 2016;122:249e57.
23. Chahal H.S., Lin Y., Ransohoff K.J. et al. Genome-wide association study identifies novel susceptibility loci for cutaneous squamous cell carcinoma. *Nat Commun* 2016;7:12048.
24. Sordillo J.E., Kraft P., Wu A.C., Asgari M.M. Quantifying the polygenic contribution to cutaneous squamous cell carcinoma risk. *J Invest Dermatol* 2018;138:1507e10.
25. Yesantharao P., Wang W., Ioannidis N.M. et al. Cutaneous squamous cell cancer (cSCC) risk and the human leukocyte antigen (HLA) system. *Human Immunol* 2017;78:327e35.
26. Varki V., Ioffe O.B., Bentzen S.M. et al. PD-L1, B7-H3, and PD-1 expression in immunocompetent vs. immunosuppressed patients with cutaneous squamous cell carcinoma. *Canc Immunol Immunother* 2018;67:805e14.
27. Schaper K., Kother B., Hesse K. et al. The pattern and clinicopathological correlates of programmed death ligand 1 expression in cutaneous squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2017;176:1354e6.

28. Garcia-Diez I., Hernandez-Ruiz E., Andrades E. et al. PD-L1 expression is increased in metastasizing squamous cell carcinomas and their metastases. *Am J Dermatopathol* 2018;40:647e54.
29. Nagarajan P., Asgari M.M., Green A.C. et al. Keratinocyte carcinomas: current concepts and future research priorities. *Clin Canc Res* 2019;25:2379e91.
30. Rosendahl C., Cameron A., Argenziano G. et al. Dermoscopy of squamous cell carcinoma and keratoacanthoma. *Arch Dermatol* 2012;148:1386e92.
31. Lallas A., Pyne J., Kyrgidis A. et al. The clinical and dermoscopic features of invasive cutaneous squamous cell carcinoma depend on the histopathological grade of differentiation. *Br J Dermatol* 2015;172:1308e15.
32. Zalaudek I., Giacomel J., Schmid K. et al. Dermoscopy of facial actinic keratosis, intraepidermal carcinoma, and invasive squamous cell carcinoma: a progression model. *J Am Acad Dermatol* 2012;66:589e97.
33. Rishpon A., Kim N., Scope A. et al. Reflectance confocal microscopy criteria for squamous cell carcinomas and actinic keratoses. *Arch Dermatol* 2009;145:766e72.
34. Manfredini M., Longo C., Ferrari B. et al. Dermoscopic and reflectance confocal microscopy features of cutaneous squamous cell carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017;31:1828e33.
35. Dinnes J., Deeks J.J., Chuchu N. et al. Reflectance confocal microscopy for diagnosing keratinocyte skin cancers in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;12:CD013191.
36. Kallini J.R., Hamed N., Khachemoune A. Squamous cell carcinoma of the skin: epidemiology, classification, management, and novel trends. *Int J Dermatol* 2015;54:130e40.
37. Que S.K.T., Zwald F.O., Schmultz C.D. Cutaneous squamous cell carcinoma: Incidence, risk factors, diagnosis, and staging. *J Am Acad Dermatol* 2018;78:237e47.
38. Beer T.W., Shepherd P., Theaker J.M. Ber EP4 and epithelial membrane antigen aid distinction of basal cell, squamous cell and basosquamous carcinomas of the skin. *Histopathology* 2000;37:218e23.
39. Murphy G.F., Beer T.W., Cerio R. et al. Squamous cell carcinoma. In: WHO classification of skin tumors. Ed. by D.E. Elder, D. Massi, R.A. Scolyer, R. Willemze. 4th edn. France: IARC, 2018. Pp. 35–44.
40. Breuninger H., Schaumburg-Lever G., Holzschuh J., Horny H.P. Desmoplastic squamous cell carcinoma of skin and vermilion surface: a high malignant subtype of skin cancer. *Cancer* 1997;79:915e9.
41. National Comprehensive Cancer Network clinical practice guidelines in oncology. Squamous cell skin cancer. Version 2.2019. Available at NCCN.org.
42. Hillen U., Leiter U., Haase S. et al. Advanced cutaneous squamous cell carcinoma: A retrospective analysis of patient profiles and treatment patterns. Results of a non-interventional study of the DeCOG. *Eur J Cancer* 2018;96:34e43.
43. Quaedvlieg P.J., Creyten D.H., Epping G.G. et al. Histopathological characteristics of metastasizing squamous cell carcinoma of the skin and lips. *Histopathology* 2006;49:256e64.
44. Work G., Invited R., Kim J.Y.S. et al. Guidelines of care for the management of cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2018;78:560e78.
45. Thompson A.K., Kelley B.F., Prokop L.J. et al. Risk factors for cutaneous squamous cell carcinoma recurrence, metastasis, and disease-specific death: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol* 2016;152:419e28.
46. Marrazzo G., Zitelli J.A., Brodland D. Clinical outcomes in high-risk squamous cell carcinoma patients treated with Mohs micrographic surgery alone. *J Am Acad Dermatol* 2019;80:633e8.
47. AJCC cancer staging manual. 8th edn. Switzerland: Springer, 2017.
48. Jambusaria-Pahlajani A., Kanetsky P.A., Karia P.S. et al. Evaluation of AJCC tumor staging for cutaneous squamous cell carcinoma and a proposed alternative tumor staging system. *JAMA Dermatol* 2013;149:402e10.
49. Breuninger H., Brantsch K., Eigentler T., Hafner H.M. Comparison and evaluation of the current staging of cutaneous carcinomas. *J Dtsch Dermatol Ges* 2012;10:579e86.
50. Union for International Cancer Control. TNM Classification of malignant tumours. 8th edn. Oxford: WILEY Blackwell, 2017.
51. Karia P.S., Morgan F.C., Califano J.A., Schmultz C.D. Comparison of tumor classifications for cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck in the 7th vs 8th edition of the AJCC cancer staging manual. *JAMA Dermatol* 2018;154:175e81.
52. Sood A., Wykes J., Roshan D. et al. A critical analysis of the prognostic performance of the 8th edition American Joint Committee on cancer staging for metastatic cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 2019;41:1591e6.
53. Moeckelmann N., Ebrahimi A., Dirven R. et al. Analysis and comparison of the 8th edition American Joint Committee on Cancer (AJCC) nodal staging system in cutaneous and oral squamous cell cancer of the head and neck. *Ann Surg Oncol* 2018;25:1730e6.
54. Karia P.S., Jambusaria-Pahlajani A., Harrington D.P. et al. Evaluation of American Joint Committee on Cancer, international union against cancer, and brigham and women's hospital tumor staging for cutaneous squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2014;32:327e34.
55. Roscher I., Falk R.S., Vos L. et al. Validating 4 staging systems for cutaneous squamous cell carcinoma using population-based data: a nested case-control study. *JAMA Dermatol* 2018;154:428e34.
56. Abraham I., Curiel-Lewandrowski C. Staging systems to predict metastatic cutaneous squamous cell carcinoma: unsatisfactory for clinical use, but some less so? *JAMA Dermatol* 2018;154:1391e2.
57. Ruiz E.S., Karia P.S., Besaw R., Schmultz C.D. Performance of the American Joint Committee on cancer staging manual, 8th edition vs the brigham and women's hospital tumor classification system for cutaneous squamous cell carcinoma. *JAMA Dermatol* 2019;155:819e25.
58. Inda J.J., Kabat B.F., Larson M.C. et al. Comparison of tumor staging systems for cutaneous squamous cell carcinoma in patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Am Acad Dermatol* 2019;80:639e45.
59. Ruiz E.S., Karia P.S., Morgan F.C., Schmultz C.D. The positive impact of radiologic imaging on high-stage cutaneous squamous cell carcinoma management. *J Am Acad Dermatol* 2017;76:217e25.
60. Fox M., Brown M., Golda N. et al. Nodal staging of high-risk cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2019;81:548e57.
61. Gurney B., Newlands C. Management of regional metastatic disease in head and neck cutaneous malignancy. 1. Cutaneous squamous cell carcinoma. *Br J Oral-Maxillofac Surg* 2014;52:294e300.
62. De Bondt R.B., Nelemans P.J., Hofman P.A. et al. Detection of lymph node metastases in head and neck cancer: a meta-analysis comparing US, USgFNAC, CT and MR imaging. *Eur J Radiol* 2007;64:266e72.
63. Land R., Herod J., Moskovic E. et al. Routine computerized tomography scanning, groin ultrasound with or without fine needle aspiration cytology in the surgical management of primary squamous cell carcinoma of the vulva. *Int J Gynecol Canc* 2006;16:312e7.
64. Karia P.S., Morgan F.C., Ruiz E.S., Schmultz C.D. Clinical and incidental perineural invasion of cutaneous squamous cell carcinoma: a systematic review and Pooled Analysis of Outcomes Data. *JAMA Dermatol* 2017;153(8):781–8.
65. Humphreys T.R., Shah K., Wysong A. et al. The role of imaging in the management of patients with nonmelanoma skin cancer: When is imaging necessary? *J Am Acad Dermatol* 2017;76:591e607.
66. Williams L.S., Mancuso A.A., Mendenhall W.M. Perineural spread of cutaneous squamous and basal cell carcinoma: CT and MR detection and its impact on patient management and prognosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49:1061e9.

67. MacFarlane D., Shah K., Wysong A. et al. The role of imaging in the management of patients with nonmelanoma skin cancer: diagnostic modalities and applications. *J Am Acad Dermatol* 2017;76:579e88.
68. Navarrete-Dechent C., Veness M.J., Droppelmann N., Uribe P. High-risk cutaneous squamous cell carcinoma and the emerging role of sentinel lymph node biopsy: a literature review. *J Am Acad Dermatol* 2015;73:127e37.
69. Sahn R.E., Lang P.G. Sentinel lymph node biopsy for high-risk nonmelanoma skin cancers. *Dermatol Surg* 2007;33:786e92.
70. Krediet J.T., Beyer M., Lenz K. et al. Sentinel lymph node biopsy and risk factors for predicting metastasis in cutaneous squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2015;172:1029e36.
71. Gore S.M., Shaw D., Martin R.C. et al. Prospective study of sentinel node biopsy for high-risk cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 2016;38(Suppl 1):E884e9.
72. Fukushima S., Masuguchi S., Igata T. et al. Evaluation of sentinel node biopsy for cutaneous squamous cell carcinoma. *J Dermatol* 2014;41:539e41.
73. Reschly M.J., Messina J.L., Zaulyanov L.L. et al. Utility of sentinel lymphadenectomy in the management of patients with high-risk cutaneous squamous cell carcinoma. *Dermatol Surg* 2003;29:135e40.
74. Allen J.E., Stolle L.B. Utility of sentinel node biopsy in patients with high-risk cutaneous squamous cell carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2015;41:197e200.
75. Schmitt A.R., Brewer J.D., Bordeaux J.S., Baum C.L. Staging for cutaneous squamous cell carcinoma as a predictor of sentinel lymph node biopsy results: meta-analysis of American Joint Committee on Cancer criteria and a proposed alternative system. *JAMA Dermatol* 2014;150:19e24.
76. Ross A.S., Schmuls C.D. Sentinel lymph node biopsy in cutaneous squamous cell carcinoma: a systematic review of the English literature. *Dermatol Surg* 2006;32:1309e21.
77. Renzi C., Caggiati A., Mannooranparampil T.J. et al. Sentinel lymph node biopsy for high risk cutaneous squamous cell carcinoma: case series and review of the literature. *Eur J Surg Oncol* 2007;33:364e9.
78. Sapijaszko M., Zloty D., Bourcier M. et al. Non-melanoma skin cancer in Canada. Chapter 5. Management of squamous cell carcinoma. *J Cutan Med Surg* 2015;19:249e59.
79. Veness M.J., Morgan G.J., Palme CE, Gebbski V. Surgery and adjuvant radiotherapy in patients with cutaneous head and neck squamous cell carcinoma metastatic to lymph nodes: combined treatment should be considered best practice. *Laryngoscope* 2005;115:870e5.
80. Gurney B., Newlands C. Management of regional metastatic disease in head and neck cutaneous malignancy. 1. Cutaneous squamous cell carcinoma. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2014;52:294e300.
81. Food and Drug Administration. Libtayo. Summary of product characteristics. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/761097s007lbl.pdf.
82. European Medicines Agency. Libtayo. Summary of product characteristics. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/libtayo-epar-product-information_en.pdf.
83. Joseph K., Alkaabi K., Warkentin H. et al. Cetuximab-radiotherapy combination in the management of locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2019;63:257e63.
84. Hillen U., Leiter U., Haase S. et al. Advanced cutaneous squamous cell carcinoma: a retrospective analysis of patient profiles and treatment patterns-Results of a non-interventional study of the DeCOG. *Eur J Cancer* 2018;96:34e43.
85. Brantsch K.D., Meisner C., Schonfisch B. et al. Analysis of risk factors determining prognosis of cutaneous squamous-cell carcinoma: a prospective study. *Lancet Oncol* 2008;9:713e20.
86. Chren M.M., Linos E., Torres J.S. et al. Tumor recurrence 5 years after treatment of cutaneous basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. *J Invest Dermatol* 2013;133:1188e96.
87. Leibovitch I., Huilgol S.C., Selva D. et al. Cutaneous squamous cell carcinoma treated with Mohs micrographic surgery in Australia I. Experience over 10 years. *J Am Acad Dermatol* 2005;53(2):253–60.
88. Pugliano-Mauro M., Goldman G. Mohs surgery is effective for high-risk cutaneous squamous cell carcinoma. *Dermatol Surg* 2010;36:1544e53.
89. Marrazzo G., Zitelli J.A., Brodland D. Clinical outcomes in high-risk squamous cell carcinoma patients treated with Mohs micrographic surgery alone. *J Am Acad Dermatol* 2019;80:633e8.
90. Van Lee C.B., Roorda B.M., Wakkee M. et al. Recurrence rates of cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck after Mohs micrographic surgery vs. standard excision: a retrospective cohort study. *Br J Dermatol* 2019;181:338e43.
91. Lansbury L., Bath-Hextall F., Perkins W. et al. Interventions for non-metastatic squamous cell carcinoma of the skin: systematic review and pooled analysis of observational studies. *BMJ* 2013;347:f6153.
92. Moehrl M., Breuninger H., Rocken M. A confusing world: what to call histology of three-dimensional tumour margins? *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2007;21:591e5.
93. Loser C.R., Rompel R., Mohrle M. et al. S1 guideline: microscopically controlled surgery (MCS). *J Dtsch Dermatol Ges* 2015;13:942e51.
94. Jambusaria-Pahlajani A., Miller C.J., Quon H. et al. Surgical monotherapy versus surgery plus adjuvant radiotherapy in high-risk cutaneous squamous cell carcinoma: a systematic review of outcomes. *Dermatol Surg* 2009;35:574e85.
95. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Squamous cell Skin Cancer. Version 2.2019-October 23. Available at NCCN.org.
96. Moncrieff M.D., Shah A.K., Igali L., Garioch J.J. False-negative rate of intraoperative frozen section margin analysis for complex head and neck nonmelanoma skin cancer excisions. *Clin Exp Dermatol* 2015;40:834e8.
97. Motaparthy K., Kapil J.P., Velazquez E.F. Cutaneous squamous cell carcinoma: review of the eighth edition of the American Joint Committee on Cancer Staging Guidelines, Prognostic Factors, and Histopathologic Variants. *Adv Anat Pathol* 2017;24:171e94.
98. Brodland D.G., Zitelli J.A. Surgical margins for excision of primary cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 1992;27:241e8.
99. Thomas D.J., King A.R., Peat B.G. Excision margins for nonmelanotic skin cancer. *Plast Reconstr Surg* 2003;112:57e63.
100. Ribero S., Osella Abate S., Di Capua C. et al. Squamocellular carcinoma of the skin: clinicopathological features predicting the involvement of the surgical margins and review of the literature. *Dermatology* 2016;232: 279e84.
101. Motley R., Kersey P., Lawrence C. British Association of D, British Association of Plastic S. Multiprofessional guidelines for the management of the patient with primary cutaneous squamous cell carcinoma. *Br J Plast Surg* 2003;56:85e91.
102. Bonerandi J.J., Beauvillain C., Caquent L. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of cutaneous squamous cell carcinoma and precursor lesions. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2011;25(Suppl 5):1e51.
103. Stratigos A., Garbe C., Lebbe C. et al. Diagnosis and treatment of invasive squamous cell carcinoma of the skin: European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer* 2015;51: 1989e2007.
104. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cutaneous Melanoma. 2019. Version 1. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cutaneous_melanoma.pdf.
105. Breuninger H., Eigentler T., Bootz F. et al. Brief S2k guidelines e cutaneous squamous cell carcinoma. *J Dtsch Dermatol Ges* 2013;11(Suppl3):37e45.

106. Work G., Invited R., Kim J.Y.S. et al. Guidelines of care for the management of cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2018;78:560e78.
107. Newlands C., Currie R., Memon A. et al. Non-melanoma skin cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol* 2016;130:S125e32.
108. Rowe D.E., Carroll R.J., Day C.L. Prognostic factors for local recurrence, metastasis, and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear, and lip. Implications for treatment modality selection. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:976e90.
109. D'Souza J., Clark J. Management of the neck in metastatic cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2011;19:99e105.
110. O'Brien C.J., McNeil E.B., McMahon J.D. et al. Significance of clinical stage, extent of surgery, and pathologic findings in metastatic cutaneous squamous carcinoma of the parotid gland. *Head Neck* 2002;24:417e22.
111. Vauterin T.J., Veness M.J., Morgan G.J. et al. Patterns of lymph node spread of cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 2006;28:785e91.
112. Givi B., Andersen P.E., Diggs B.S. et al. Outcome of patients treated surgically for lymph node metastases from cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 2011;33:999e1004.
113. Ebrahimi A., Moncrieff M.D., Clark J.R. et al. Predicting the pattern of regional metastases from cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck based on location of the primary. *Head Neck* 2010;32:1288e94.
114. Jol J.A., van Velthuysen M.L., Hilgers F.J. et al. Treatment results of regional metastasis from cutaneous head and neck squamous cell carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2003;29:81e6.
115. Wang J.T., Palme C.E., Wang A.Y. et al. In patients with metastatic cutaneous head and neck squamous cell carcinoma to cervical lymph nodes, the extent of neck dissection does not influence outcome. *J Laryngol Otol* 2013;127(Suppl 1):S2e7.
116. Schmidt C., Martin J.M., Khoo E. et al. Outcomes of nodal metastatic cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck treated in a regional center. *Head Neck* 2015;37:1808e15.
117. Audet N., Palme C.E., Gullane P.J. et al. Cutaneous metastatic squamous cell carcinoma to the parotid gland: analysis and outcome. *Head Neck* 2004;26:727e32.
118. Xiao Y., Yuan S., Liu F. et al. Comparison between wait-and-see policy and elective neck dissection in clinically N0 cutaneous squamous cell carcinoma of head and neck. *Medicine* 2018;97:e10782.
119. Cannon R.B., Dundar Y., Thomas A. et al. Elective neck dissection for head and neck cutaneous squamous cell carcinoma with skull base invasion. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2017;156:671e6.
120. Rotman A., Kerr S.J., Giddings C.E.B. Elective neck dissection in metastatic cutaneous squamous cell carcinoma to the parotid gland: a systematic review and meta-analysis. *Head Neck* 2019;41:1131e9.
121. Morton C., Szeimies R.M., Sidoroff A. et al. European Dermatology Forum Guidelines on topical photodynamic therapy. *Eur J Dermatol* 2015;25:296e311.
122. Potenza C., Bernardini N., Balduzzi V. et al. A review of the literature of surgical and nonsurgical treatments of invasive squamous cells carcinoma. *BioMed Res Int* 2018;2018:9489163.
123. Yakish K., Graham J., Hossler E.W. Efficacy of curettage alone for invasive cutaneous squamous cell carcinoma: a retrospective cohort study. *J Am Acad Dermatol* 2017;77:582e4.
124. Goette D.K., Odom R.B. Successful treatment of keratoacanthoma with intralesional fluorouracil. *J Am Acad Dermatol* 1980;2:212e6.
125. Annett N.M., VanBeek M.J., Arpey C.J., Whitaker D.C. Intralesional methotrexate treatment for keratoacanthoma tumors: a retrospective study and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:989e93.
126. Tran D.C., Li S., Henry S. et al. An 18-year retrospective study on the outcomes of keratoacanthomas with different treatment modalities at a single academic centre. *Br J Dermatol* 2017;177:1749e51.
127. Porceddu S.V., Bressel M., Poulsen M.G. et al. Postoperative concurrent chemoradiotherapy versus postoperative radiotherapy in high-risk cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck: the randomized phase III TROG 05.01 trial. *J Clin Oncol* 2018;36:1275e83.
128. Bonner J.A., Harari P.M., Giralt J. et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2006;354:567e78.
129. Heath C.H., Deep N.L., Nabell L. et al. Phase 1 study of erlotinib plus radiation therapy in patients with advanced cutaneous squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85:1275e81.
130. Brewster A.M., Lee J.J., Clayman G.L. et al. Randomized trial of adjuvant 13-cis-retinoic acid and interferon alfa for patients with aggressive skin squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2007;25:1974e8.
131. Goyal U., Prabhakar N.K., Davuluri R. et al. Role of concurrent systemic therapy with adjuvant radiation therapy for locally advanced cutaneous head and neck squamous cell carcinoma. *Cureus* 2017;9:e1784.
132. Palmer J.D., Schneider C.J., Hockstein N. et al. Combination of post-operative radiotherapy and cetuximab for high-risk cutaneous squamous cell cancer of the head and neck: a propensity score analysis. *Oral Oncol* 2018;78:102e7.
133. Salido-Vallejo R., Cuevas-Asencio I., Garnacho-Sucedo G. et al. Neoadjuvant intralesional methotrexate in cutaneous squamous cell carcinoma: a comparative cohort study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016;30:1120e4.
134. Reigneau M., Robert C., Routier E. et al. Efficacy of neoadjuvant cetuximab alone or with platinum salt for the treatment of unresectable advanced nonmetastatic cutaneous squamous cell carcinomas. *Br J Dermatol* 2015;173:527e34.
135. Jenni D., Karpova M.B., Muhleisen B. et al. A prospective clinical trial to assess lapatinib effects on cutaneous squamous cell carcinoma and actinic keratosis. *ESMO Open* 2016;1:e000003.
136. Lewis C.M., Glisson B.S., Feng L. et al. A phase II study of gefitinib for aggressive cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Clin Cancer Res* 2012;18:1435e46.
137. Ma J.H., Wu A., Veness M. et al. Intransit metastasis from squamous cell carcinoma. *Dermatol Surg* 2016;42:1285e92.
138. Carucci J.A., Martinez J.C., Zeitouni N.C. et al. In-transit metastasis from primary cutaneous squamous cell carcinoma in organ transplant recipients and nonimmunosuppressed patients: clinical characteristics, management, and outcome in a series of 21 patients. *Dermatol Surg* 2004;30:651e5.
139. Solari N., Spagnolo F., Ponte E. et al. Electrochemotherapy for the management of cutaneous and subcutaneous metastasis: a series of 39 patients treated with palliative intent. *J Surg Oncol* 2014;109:270e4.
140. Huis In't Veld E.A., Grunhagen D.J., Deroose J.P. et al. Isolated limb perfusion for unresectable extremity cutaneous squamous cell carcinoma: an effective limb saving strategy. *Br J Cancer* 2018;119:429e34.
141. Lee A., Duggan S., Deeks E. Cemiplimab: a review in advanced cutaneous squamous cell carcinoma. *Drugs* 2020;80(8):813–9.
142. Chalmers Z.R., Connelly C.F., Fabrizio D. et al. Analysis of 100,000 human cancer genomes reveals the landscape of tumor mutational burden. *Genome Med* 2017;9:34.
143. McGranahan N., Furness A.J., Rosenthal R. et al. Clonal neoantigens elicit T cell immunoreactivity and sensitivity to immune checkpoint blockade. *Science* 2016;351:1463e9.
144. Stevenson M.L., Wang C.Q., Abikhair M. et al. Expression of programmed cell death ligand in cutaneous squamous cell carcinoma and treatment of locally advanced disease with pembrolizumab. *JAMA Dermatol* 2017;153:299e303.
145. Pettersen J.S., Fuentes-Duculan J., Suarez-Farinas M. et al. Tumor-associated macrophages in the cutaneous SCC microenvironment are heterogeneously activated. *J Invest Dermatol* 2011;131:1322e30.

146. Belkin D.A., Mitsui H., Wang C.Q. et al. CD200 upregulation in vascular endothelium surrounding cutaneous squamous cell carcinoma. *JAMA Dermatol* 2013;149:178e86.
147. Grob J.J., Gonzalez Mendoza R., Basset-Seguín N. et al. LBA72 Pembrolizumab for recurrent/metastatic cutaneous squamous cell carcinoma (cSCC): efficacy and safety results from the phase II KEYNOTE-629 study. *Ann Oncol* 2019;30:mdz394.069:v908. DOI: 10.1093/annonc/mdz394.069.
148. Fisher J., Zeitouni N., Fan W., Samie F.H. Immune checkpoint inhibitor therapy in solid organ transplant recipients: a patient-centered systematic review. *J Am Acad Dermatol* 2020;82:1490–500.
149. Picard A., Pedeutour F., Peyrade F. et al. Association of oncogenic mutations in patients with advanced cutaneous squamous cell carcinomas treated with cetuximab. *JAMA Dermatol* 2017;153:291e8.
150. Maubec E., Duvillard P., Velasco V. et al. Immunohistochemical analysis of EGFR and HER-2 in patients with metastatic squamous cell carcinoma of the skin. *Anticancer Res* 2005;25:1205e10.
151. Foote M.C., McGrath M., Guminski A. et al. Phase II study of single-agent panitumumab in patients with incurable cutaneous squamous cell carcinoma. *Ann Oncol* 2014;25:2047e52.
152. Maubec E., Petrow P., Scheer-Senyarich I. et al. Phase II study of cetuximab as first-line single-drug therapy in patients with unresectable squamous cell carcinoma of the skin. *J Clin Oncol* 2011;29:3419e26.
153. William W.N. Jr, Feng L., Ferrarotto R. et al. Gefitinib for patients with incurable cutaneous squamous cell carcinoma: a single-arm phase II clinical trial. *J Am Acad Dermatol* 2017;77:1110e3.
154. Gold K.A., Kies M.S., William W.N. Jr et al. Erlotinib in the treatment of recurrent or metastatic cutaneous squamous cell carcinoma: a single-arm phase 2 clinical trial. *Cancer* 2018;124:2169e73.
155. Dereure O., Missan H., Girard C. Efficacy and tolerance of cetuximab alone or combined with chemotherapy in locally advanced or metastatic cutaneous squamous cell carcinoma: an open study of 14 patients. *Dermatology* 2016;232:721e30.
156. Giaccherio D., Barriere J., Benezery K. et al. Efficacy of cetuximab for unresectable or advanced cutaneous squamous cell carcinoma: a report of eight cases. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2011;23:716e8.
157. Samstein R.M., Ho A.L., Lee N.Y., Barker C.A. Locally advanced and unresectable cutaneous squamous cell carcinoma: outcomes of concurrent cetuximab and radiotherapy. *J Skin Cancer* 2014;2014:284582.
158. Trodello C., Higgins S., Ahadiat O. et al. Cetuximab as a component of multimodality treatment of high-risk cutaneous squamous cell carcinoma: a retrospective analysis from a single tertiary academic medical center. *Dermatol Surg* 2019;45:254e67.
159. Berliner J.G., Schulman J.M., Lazarova Z. et al. Response of cutaneous squamous cell carcinoma to treatment with cetuximab. *Dermatol Surg* 2019;45:313e6.
160. Huang S.M., Bock J.M., Harari P.M. Epidermal growth factor receptor blockade with C225 modulates proliferation, apoptosis, and radiosensitivity in squamous cell carcinomas of the head and neck. *Cancer Res* 1999;59:1935e40.
161. Preneau S., Rio E., Brocard A. et al. Efficacy of cetuximab in the treatment of squamous cell carcinoma. *J Dermatolog Treat* 2014;25:424e7.
162. Ribero S., Stucci L.S., Daniels G.A., Borradori L. Drug therapy of advanced cutaneous squamous cell carcinoma: is there any evidence? *Curr Opin Oncol* 2017;29:129e35.
163. Guthrie T.H. Jr, Porubsky E.S., Luxenberg M.N. et al. Cisplatin-based chemotherapy in advanced basal and squamous cell carcinomas of the skin: results in 28 patients including 13 patients receiving multimodality therapy. *J Clin Oncol* 1990;8:342–6.
164. Wollina U., Hansel G., Koch A., Kostler E. Oral capecitabine plus subcutaneous interferon alpha in advanced squamous cell carcinoma of the skin. *J Cancer Res Clin Oncol* 2005;131:300e4.
165. Carte G., Carte F., Interlandi G. et al. Oral 5-fluorouracil in squamous cell carcinoma of the skin in the aged. *Am J Clin Oncol* 2000;23:181e4.
166. Shin D.M., Glisson B.S., Khuri F.R. et al. Phase II and biologic study of interferon alpha, retinoic acid, and cisplatin in advanced squamous skin cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:364e70.
167. Mecca C., Ponzetti A., Caliendo V. et al. Complete response of metastatic cutaneous squamous cell carcinoma to cetuximab plus paclitaxel. *Eur J Dermatol* 2012;22:758e61.
168. Jarkowski A. 3rd, Hare R., Loud P. et al. Systemic therapy in advanced cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC): the Roswell Park experience and a review of the literature. *Am J Clin Oncol* 2016;39:545e8.
169. Gehl J., Sersa G., Matthiessen L.W. et al. Updated standard operating procedures for electrochemotherapy of cutaneous tumours and skin metastases. *Acta Oncol* 2018;57:874e82.
170. Testori A., Tosti G., Martinoli C. et al. Electrochemotherapy for cutaneous and subcutaneous tumor lesions: a novel therapeutic approach. *Dermatol Ther* 2010;23:651e61.
171. Di Monta G., Caraco C., Simeone E. et al. Electrochemotherapy efficacy evaluation for treatment of locally advanced stage III cutaneous squamous cell carcinoma: a 22-cases retrospective analysis. *J Transl Med* 2017;15:82.
172. Rotunno R., Campana L.G., Quaglino P. et al. Electrochemotherapy of unresectable cutaneous tumours with reduced dosages of intravenous bleomycin: analysis of 57 patients from the International Network for Sharing Practices of Electrochemotherapy registry. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018;32:1147e54.
173. Seyed Jafari S.M., Jabbary Lak F., Gazdhar A. et al. Application of electrochemotherapy in the management of primary and metastatic cutaneous malignant tumours: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Dermatol* 2018;28:287e313.
174. Bertino G., Sersa G., De Terlizzi F. et al. European Research on Electrochemotherapy in Head and Neck Cancer (EURECA) project: results of the treatment of skin cancer. *Eur J Cancer* 2016;63:41e52.
175. ClinicalTrials.gov. Pre-Operative Cemiplimab Administered Intralesionally for Patients With Recurrent Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03889912> дата доступа 11.05.2021.
176. ClinicalTrials.gov. Study of adjuvant cemiplimab versus placebo after surgery and radiation therapy in patients with high risk cutaneous squamous cell carcinoma. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03969004>.
177. Geiger J.L., Daniels G., Cohen E. et al. KEYNOTE-630. Phase 3 study of adjuvant pembrolizumab or placebo in patients with high-risk, locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2019;37(15). DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.TPS9597.
178. Gross N., Ferrarotto R., Nagarajan P. et al. Phase II study of neoadjuvant cemiplimab prior to surgery in patients with stage III/IV (M0) cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck (CSCC-HN). *Annals of oncology* 2019;30(Suppl 5):v851–v934.
179. Vuong W., Lin J., Wei R.L. Palliative radiotherapy for skin malignancies. *Ann Palliat Med* 2017;6:165e72.
180. Van Leeuwen B.L., Houwerzijl M., Hoekstra H.J. Educational tips in the treatment of malignant ulcerating tumours of the skin. *Eur J Surg Oncol* 2000;26:506e8.
181. Woo K.Y., Sibbald R.G. Local wound care for malignant and palliative wounds. *Adv Skin Wound Care* 2010;23:417e28. quiz 29e30.
182. Cialkowska-Rysz A., Dzierzanowski T. Topical morphine for treatment of cancer-related painful mucosal and cutaneous lesions: a double-blind, placebo-controlled cross-over clinical trial. *Arch Med Sci* 2019;15:146e51.
183. Mateus D., Marto J., Trindade P. et al. Improved morphine-loaded hydrogels for wound-related pain relief. *Pharmaceutics* 2019;11:76.

Вклад авторов

А.П. Поляков, А.Р. Геворков: предоставление данных для анализа, научное редактирование, научное консультирование;
А.А. Степанова: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи.

Authors' contributions

A.P. Polyakov, A.R. Gevorgov: providing data for analysis, scientific editing, scientific consulting;
A.A. Stepanova: reviewing of publications on the article's theme, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.П. Поляков / A.P. Polyakov: <http://orcid.org/0000-0003-2095-5931>

А.Р. Геворков / A.R. Gevorgov: <http://orcid.org/0000-0002-9181-7811>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 24.01.2021. **Принята к публикации:** 19.03.2021.

Article submitted: 24.01.2021. **Accepted for publication:** 19.03.2021.

DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-1-73-77



Собственный опыт использования препарата «Глицифон» в локальной химиотерапии по поводу базальноклеточного рака кожи головы и шеи

Д. Н. Решетов

ЧУЗ «Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина»; Россия, 129128 Москва, ул. Будайская, 2
Кафедра онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Московский государственный
медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава России; Россия, 127473 Москва,
ул. Делегатская, 20, стр. 1

Контакты: Дмитрий Николаевич Решетов reshetov1973@inbox.ru

Введение. Рак кожи относится к ведущим локализациям в общей (оба пола) структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями населения (14,2 %) в России. Одним из его основных типов является базальноклеточный рак кожи (БКРК). Несмотря на возможности применения различных видов специального лечения БКРК, отдаленные прогнозы не всегда благоприятны, процент рецидивов достаточно высок, а косметические результаты могут быть неудовлетворительными. В этой связи локальная химиотерапия является адекватным альтернативным методом лечения БКРК, расположенного преимущественно в области головы и шеи.

Цель исследования – анализ эффективности применения локального лекарственного способа лечения БКРК головы и шеи препаратом «Глицифон».

Материалы и методы. В исследование были включены 24 пациента, которым провели лечение препаратом «Глицифон» по поводу БКРК, расположенного в области лица и кожи волосистой части головы. У 18 пациентов (75 %) выявлен первичный БКРК, у 6 (25 %) – рецидивный. У 7 пациентов (29,2 %) БКРК имел мультицентрическую форму. Всем больным БКРК проводилась локальная химиотерапия препаратом «Глицифон».

Результаты. Положительный результат лечения в виде полного, морфологически подтвержденного регресса опухоли достигнут в 79,2 % наблюдений. Средняя медиана наблюдения составила 11,5 мес. У 2 пациентов (8,3 %) лечение было прервано из-за выраженного болевого синдрома. Остальные пациенты перенесли лечение удовлетворительно, без общих токсических реакций. Воспалительные реакции в местах аппликации препарата носили умеренный и легко-купируемый характер. Все пролеченные пациенты (100 %) отмечали, что удовлетворены полученным косметическим результатом.

Заключение. Применение препарата «Глицифон» для локальной химиотерапии БКРК является эффективным, безопасным и косметически удовлетворительным способом лечения. Возможность амбулаторного применения препарата снижает общие медико-экономические затраты.

Ключевые слова: рак кожи, базалиома, глицифон, локальная химиотерапия, косметический эффект, эффективность, медико-экономический эффект.

Для цитирования: Решетов Д.Н. Собственный опыт использования препарата «Глицифон» в локальной химиотерапии по поводу базальноклеточного рака кожи головы и шеи. Опухоли головы и шеи 2021;11(1):73–7.

Own experience of “Glicifon” using as a local chemotherapy drug for the patients with basal-cell head&neck carcinoma

D.N. Reshetov

Clinical Hospital “RZD-Medicine”, 2 Budajskaya St., Moscow 129128, Russia;
Oncology & radiology department of A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia;
Bld. 1, 20 Delegatskaya St., Moscow 127473, Russia

Contacts: Dmitry Nikolaevich Reshetov reshetov1973@inbox.ru

Introduction. Skin cancer is the most common type among the cancer statistics. It accounts up to 14.2 % of all types of cancer. Basal cell cancer (BCC) is the most common among the skin cancers. Despite the possibilities of using different types of treatment BCC the long-term results are unfavorable—the relapse rates are still high and cosmetic results are unsufficient. Using the local chemotherapy is alternative method of head&neck BCC treatment.

The study objective. Efficiency analysis of using «Glycifon» as a local chemotherapy drug for head&neck BCC.

Materials and methods. The study included 24 patients with head&neck BCC who underwent local chemotherapy with «Glycifon» drug. 18 (75 %) patients had primary tumors, 6 (25 %) – relapsed tumors. 7 (29.2 %) patients had multicentre BCC. All patients received local chemotherapy by «Glycifon» according to recommended instructions.

Results. 79.2 % of patients had full regress of BCC after «Glycifon» local chemotherapy. Medium follow up time was 11.5 month. 2 patients (8.35) had to interrupt the treatment but for the intensive pain after the drug application. Other patients finished the therapy satisfactorily. No toxic reactions were observed. Inflammatory reactions in application zones were moderate and easily fixed. All patients who finished the therapy (100 %) we satisfied about the cosmetic results.

Conclusion. Usage of «Glycifon» drug for local chemotherapy of head&neck DCC is effective, safe and cosmetic satisfied method. Possibility of using «Glycifon» in ambulatory treatment reduce the total medical & economic costs.

Key words: skin cancer, basal cell carcinoma, Glicifon, local chemotherapy, cosmetic effect, efficiency, medical-economic effect

For citation: D. N. Reshetov. Own experience of «Glicifon» using as a local chemotherapy drug for the patients with basal-cell head&neck carcinoma. Opuholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2021;11(1):73–7. (In Russ.).

Введение

Рак кожи является одним из лидирующих среди злокачественных новообразований, его доля составляет 14,2 % в общей структуре онкологической заболеваемости в России. Рак кожи встречается у 11,5 % мужчин и 16,6 % женщин. Ежегодный прирост заболеваемости раком кожи составляет 5 %. Наиболее часто его выявляют у лиц старше 60 лет. В 90 % случаев рак кожи развивается на открытых участках, при этом 70 % опухолей формируются в области лица [1, 2]. На долю базальноклеточного рака кожи (БКРК) приходится от 75 до 97 % злокачественных эпителиальных опухолей [3]. Основным патогенетическим фактором развития БКРК является ультрафиолетовое (УФ) излучение. Лучи УФ-спектра длиной волны 290–320 нм, проникая в слои кожи, вызывают мутации в генах-супрессорах опухолевого роста клеток базального слоя. Среди других значимых патогенетических факторов – ионизирующее излучение, наследственность (склонность к множественным базалиомам), мутации в генах *PTCH*. Предрасполагающими факторами к появлению БКРК являются I, II фототипы кожи [4–6]. В 15 % случаев БКРК развивается на фоне предшествующих кожных заболеваний: рентгеновского (46,8 %) и себорейного (19,2 %) дерматитов, доброкачественных образований (папилломы, кератомы, кератоакантомы – 17,2 %), хронических травм (14,9 %) [7]. Различают 5 основных типов БКРК:

- 1) узловую – 69,7 %,
- 2) язвенную – 10,3 %,
- 3) пигментированную – 1 %,
- 4) склерозирующую – 1 %,
- 5) поверхностную – 9,3 %.

К основным способам лечения БКРК относят хирургический, включая крио- и лазерную хирургию,

лучевой, лекарственный и фотодинамическую терапию. При этом, по различным данным, рецидивы БКРК встречаются до 23 % случаев [8]. У 30–40 % пациентов наблюдается развитие новых очагов БКРК на других участках кожи в течение пяти лет после лечения. Представляет интерес статистика появления рецидивов БКРК после различных видов лечения: хирургического (18,0 % рецидивов), криогенного (47,5 %), лазерной фотокоагуляции (11,8 %), лучевого лечения (10 %) [9]. Наиболее распространенные виды осложнений при лечении БКРК – это местные воспалительные реакции, косметические дефекты, поздние лучевые поражения кожи с возможным формированием вторичных опухолей [10].

При выборе метода лечения БКРК часто возникают затруднения в случае локализации опухоли в так называемых проблемных зонах лица, к которым относятся: периорбитальная область (наружный и внутренний углы глаза, кожа верхнего и нижнего век), кожа носа и ушных раковин и область носогубного треугольника. Применение хирургических методов лечения в этих зонах влечет за собой формирование косметических дефектов кожи. Сложность применения лучевой терапии обусловлена технической трудностью подведения адекватных лечебных доз к данным анатомическим зонам. В этой связи возможности применения местнодействующих лекарственных цитостатических препаратов неизменно вызывает интерес у практикующих онкологов [11].

Изучение противоопухолевого действия эпоксидов в нашей стране началось с середины 50-х годов прошлого столетия. Основные клинически значимые исследования проводились в Казани группами ученых Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова АН СССР и Казанского государственного

медицинского института (ныне университет). Итогом их совместной работы стал препарат, получивший название «Цидифос» — диглицидиловый эфир метилфосфорной кислоты. Результаты экспериментальных исследований показали эффективность использования данного соединения в лечении лимфом, плоскоклеточного рака головы и шеи, рака вульвы. При этом препарат обладал низкой токсичностью, малым кумулятивным эффектом, хорошей переносимостью и отсутствием глубоких миелотоксических эффектов [3].

Обнадёживающие результаты экспериментов позволили начать клинические испытания цидифоса, при которых наиболее эффективным оказалось его местное применение. Однако технологические сложности производства данного соединения ограничили возможности его широкого внедрения. Высокая эффективность препарата, показанная в экспериментальных и клинических исследованиях, заставила ученых продолжить поиски близких к цидифосу химических соединений, отличающихся от последнего доступностью технологий синтеза. Был выбран диглицидиловый эфир метилфосфоновой кислоты, синтез которого осуществлялся лишь в одну стадию в отличие от многостадийного синтеза цидифоса. Последующие клинические испытания показали его высокую эффективность. Данному препарату было присвоено название «Глицифон» [3].

По характеру своего действия «Глицифон» имеет одновременно свойства алкилирующих соединений и антиметаболитов, которые сочетаются с его антимикробной активностью. Это дает препарату преимущество в качестве местного противоопухолевого средства. Другими приоритетными качествами препарата являются: отсутствие лейкопенических реакций и гепато- и нефротоксического действия, низкие общая токсичность и кумулятивные свойства [12]. В различных фармацевтических формах препарат исследовался при лечении рака кожи, вульвы, пищевода, легких, языка и ротоглотки. В 1990 г. 30 % глицифоновая мазь успешно прошла многоцентровые испытания в ведущих советских научно-клинических онкологических и дерматологических центрах. В то время лечение БКРК с помощью мази «Глицифон» было проведено у 490 пациентов. При этом полный лечебный эффект был достигнут у 489 пациентов при среднем сроке наблюдения 6,2 года [3].

Последние многоцентровые исследования применения 30 % мази «Глицифон» для лечения БКРК области головы и шеи, согласно данным доступной нам литературы, проводились в 2018–2019 гг. Российским обществом специалистов по опухолям головы и шеи, в которых принимали участие шесть ведущих клинических онкологических учреждений на территории РФ. В них вошли 114 пациентов с БКРК. При динамическом наблюдении за этими больными в течение 24 мес рецидивы БКРК по окончании лечения отмечены

лишь у 7 %. При этом было подтверждено, что препарат прост в использовании, имеет низкую токсичность и более низкую стоимость в сравнении с другими, которые используются при лечении БКРК [13].

Материалы и методы

В Онкологическом центре ЧУЗ «Центральная клиническая больница “РЖД-Медицина”» за период с 2018 по 2020 г. получали лечение препаратом «Глицифон» 24 пациента с БКРК, из них 16 (66,7 %) женщин и 8 (33,3 %) мужчин. Средний возраст пациентов составил 60,4 года.

Диагноз БКРК был верифицирован цитологическим исследованием в 100 % случаев. У 18 (75 %) пациентов имелся первичный БКРК и у 6 (25 %) — рецидивный. У 7 (29,2 %) пациентов БКРК имел мультицентрическую форму.

БКРК локализовался в области волосистой части головы у 9 (37,5 %) пациентов, на коже лица — у 15 (62,5 %). Размер опухоли менее 2 см встречался у 10 (41,7 %) больных, более 2 см — у 14 (58,3 %).

По типу БКРК пациенты распределились следующим образом (см. таблицу).

Характеристика участвующих в исследованиях пациентов по типу базальноклеточного рака кожи, n = 24

Patient characteristics by the basal cell skin cancer type in the study, n = 24

Тип опухоли Tumor type	Число пациентов Number of patients	
	абс. abs.	%
Узловая Nodal	12	50
Язвенная Ulcerous	5	20,8
Пигментированная Pigmented	3	12,5
Склерозирующая Sclerosing	1	4,2
Поверхностная Superficial	3	12,5
Итого Total	24	100

Всем пациентам проводились ежедневные аппликации с мазью слоем в 2–3 мм с экспозицией в течение 24 ч. Кожа в зоне роста опухоли обрабатывалась спиртом, затем шпателем наносился слой мази толщиной 2–3 мм. Поверхность закрывали марлевой салфеткой, которую фиксировали пластырем.

У 3 (12,5 %) пациентов очаги БКРК локализовались на коже нижнего века. Нанесение мази осуществлялось

не ближе 0,5 см от ресничного края. Толщина слоя мази при этом составляла 0,5–1,0 мм.

Минимальный срок наложения аппликаций равнялся 5 дням, максимальный — 30 дням, среднее количество аппликаций составило 18,3.

Результаты

Полный клинический эффект достигнут у 19 (79,2 %) пациентов. Лечение прервано у 2 (8,3 %) пациентов в связи с развитием выраженного болевого синдрома.

Продолженный рост опухоли после завершения лечения выявлен и верифицирован морфологически у 2 (8,3 %) пациентов. Средняя медиана наблюдения пациентов составила 11,5 мес.

Основными побочными действиями при применении препарата «Глицифон» были: болевой синдром, отек, покраснение кожи (100 % наблюдений), образование некрозов (100 % наблюдений). Данные побочные действия препарата детально описаны в инструкции к препарату и являются непосредственным следствием реализации лечебного эффекта мази. У 2 (8,3 %) пациентов по их настоянию побочное действие потребовало преждевременного прекращения лечения. Во всех остальных случаях побочный эффект препарата успешно купировался после 2–3-дневного интервала в на-

ложении аппликаций, применением нестероидных противовоспалительных препаратов и местным использованием аэрозоля 10 % раствора лидокаина.

Срок полной эпителизации ран составил от 25 до 50 дней (среднее — 36,4 дня). Для ускорения эпителизации по окончании лечения аппликациями мази «Глицифон» использовались мази «Метилурацил 10 %» и «Солкосерил».

Заключение

Применение препарата «Глицифон» в форме мази для лечения БКРК области головы и шеи показало свою высокую эффективность — полный клинический эффект достигнут в 79,2 % случаев. Лекарственная форма препарата позволяет применять его в случае локализации БКРК в проблемных для прочих методов лечения зонах лица — носогубной и периорбитальной, на коже носа. При мультицентрических поражениях кожи применение мази «Глицифон» позволяет сократить либо устранить необходимость в прочих методах лечения. Побочные действия препарата легко купируются и существенно не влияют на результаты лечения. Лечение препаратом «Глицифон» проводится в амбулаторных условиях, что существенно снижает медико-экономические затраты.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. [State of cancer care in Russia in 2018. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shahzadova. Moscow: P.A. Herzen MORI — branch of the NMRRC of the Ministry of Health of Russia, 2020 (In Russ.).]
2. Волгин В.Н., Соколова Т.В., Колбина М.С., Соколовская А.А. Базально-клеточный рак кожи: диагностика, лечение (часть 2). Вестник дерматологии и венерологии 2013;(2):16–23. [Volgin V.N., Sokolova T.V., Kolbina M.S., Sokolovskaya A.A. Basalioma: diagnostics, treatment (part 2). Vestnik dermatologii i venerologii = Bulletin of Dermatology and Venereology 2013;(2):16–23. (In Russ.).]
3. Залыютдинова Л.Н., Гараев Р.С. Клинико-экспериментальные исследования отечественного лекарственного средства глицифон — представителя фосфорорганических эпоксидов для лечения базально-клеточного рака кожи. Опухоли головы и шеи 2015;5(3):31–8. [Zalyayutdinova L.N., Garaev R.S. The Russian drug glyciphon, an organophosphorus epoxides for the treatment of basal cell carcinoma — clinical and experimental studies. Oupukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2015;5(3):31–8. (In Russ.).]
4. Молочков В.А., Снарская Е.С., Поляков П.Ю. и др. К проблеме базалиом кожи. Российский журнал кожных и венерических болезней 2005;6:4–9. [Molochkov V.A., Snarskaya Ye.S., Polyakov P.Yu. to the treatment of skin basaliomas. ossiysky zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney = Russian Journal of Skin and Venereal Diseases 2005;6:4–9. (In Russ.).]
5. Подвязников С.О. Опыт локальной химиотерапии базально-клеточного рака кожи проблемных зон лица препаратом Глицифон. Опухоли головы и шеи 2017;7(1):22–5. [Podvaznikov S.O. Experience in local Glyciphon chemotherapy of basal cell carcinoma of the problem face areas. Oupukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2017;7(1):22–5. (In Russ.).]
6. Гильмутдинова В.Р. Оптимизация методов применения глицифоновой мази для лечения базально-клеточного рака кожи. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Казань, 2002. [Gil'mutdinova V.R. Optimization of methods of the glyciphon ointment application for the treatment of the basal cell skin cancer. Author's abstract of thesis ...of candidate of medicine. Kazan', 2002. (In Russ.).]
7. Капинус В.Н., Каплан М.А. Фотодинамическая терапия местнораспространенного рака кожи у пожилых и соматически ослабленных больных. Российский биотерапевтический журнал 2008;7(1):11–28. [Kapinus V.N., Kaplan M.A. Photodynamic therapy of locally advanced skin cancer in elderly and somatically burdened patients. Rossiysky bioterapevtichesky zhurnal = Russian Biotherapeutic Journal 2008;7(1):11–28. (In Russ.).]
8. Гараев Р.С., Гилев А.В., Студенцова И.А. Эффективность глицифоновой мази при лечении рецидивов карциномы кожи головы и шеи. В сб.: Тезисы докладов III Всероссийского национального конгресса «Человек и лекарство». М., 1996. С. 99. [Garaev R.S., Gilev A.V., Studentsova I.A. Effectiveness of glyciphon ointment in the treatment of recurrent carcinomas of the head and neck. In: Proceedings of the III Russian National Congress "Man and medicine". Moscow, 1996. P. 99. (In Russ.).]
9. Blixt E., Nelsen D., Stratman E. Recurrence rates of aggressive histologic

- types of basal cell carcinoma after treatment with electrodesiccation and curettage alone. *Dermatol Surg* 2013;39(5):719–25.
DOI: 10.1111/dsu.12122.
10. Гилев А.В., Студенцова И.А., Гараев Р.С. и др. Лечение глицифоновой мазью базальноклеточного рака кожи, индуцированного радиационным излучением. *Вопросы онкологии* 1999;45(4):450–1. [Gilev A.V., Studentsova I.A., Garaev R.S. et al. Treatment of basal cell skin cancer induced by radiation with glyciphon ointment. *Voprosy onkologii = Oncology Issues* 1999;45(4):450–1. (In Russ.)].
11. Гараев Р.С., Гильмутдинова В.Р., Куклин В.Т., Студенцова И.А. Глицифоновая мазь в лечении первично-множественного базальноклеточного рака кожи. *Terra Medica* 2002;(4):23–4. [Garaev R.S., Gilmutdinova V.R., Kuklin V.T., Studentsova I.A. Glyciphon ointment in the treatment of primary multiple basal cell skin cancer. *Terra Medica* 2002;(4):23–4. (In Russ.)].
12. Иншакова Г.Ж., Ахметзянов Ф.Ш., Студенцова И.А. Применение глицифоновой мази при рецидивах базалиом кожи после близкофокусной рентгенотерапии. В сб.: *Фармакология и токсикология фосфорорганических соединений и других биологически активных веществ*. Казань, 1996. Вып. 3. С. 90. [Inshakova G.J., Ahmetzyanov F.S., Studentsova I.A. Application of the glyciphon ointment at recurrent skin basaliomas after the close focus roentgen therapy. In: *Pharmacology and toxicology of organo-phosphorous compounds and other biologically active substances*. Kazan, 1996. Vol. 3. P. 90. (In Russ.)].
13. Подвязников С.А., Мудунов А.М., Игнатова А.В. и др. Клинические и фармакоэкономические аспекты местного лечения базально-клеточного рака кожи «Глицифоном» *Опухоли головы и шеи* 2020;10(1):73–82 (Podvyaznykov S.O., Mudunov A.M., Ignatova A.V. et al. Glyciphon ointment for local treatment of basal cell cancer: clinical and pharmacological aspects *Opuholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2020;10(1):73–82. (In Russ.)].

ORCID автора/ORCID of author

Д.Н. Решетов/ D.N. Reshetov: <https://orcid.org/0000-0002-9072-0655>

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The author declares 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 и публикацию своих данных.

Informed consent. All patients gave written informed consent to participate in the study and to the publication of their data.

Статья поступила: 24.02.2021. **Принята к публикации:** 30.03.2021.

Article submitted: 24.02.2021. **Accepted for publication:** 30.03.2021.

DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-1-78-85



Мутационный профиль папиллярного рака щитовидной железы из высоких клеток: результаты анализа 5 случаев с использованием широкопанельного таргетного секвенирования

И.Л. Плакса^{1, 2}, М.Р. Савчук^{2, 3}, Н.В. Швед⁴, Н.А. Савелов⁵, Д.Н. Хмелькова², А.А. Исаев², Р.В. Деев⁴

¹ГБУЗ «Ленинградский областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 191014 Санкт-Петербург, Литейный проспект, 37;

²ООО Центр генетики и репродуктивной медицины «Генетико»; Россия, 119333 Москва, ул. Губкина, 3, корп. 1;

³ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 390026 Рязань, ул. Высоковольная, 9;

⁴ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41;

⁵ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница №62 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, Московская область, Красногорский р-н, п/о Степановское, 143423 Истра, 27

Контакты: Мария Руслановна Савчук savchuk@genetico.ru

Цель исследования – оценить мутационный профиль случаев папиллярного рака щитовидной железы из высоких клеток.

Материалы и методы. Основным критерием включения в группу анализа было наличие высококлеточного компонента в количестве не менее 30 % от общего объема опухоли. Генетическое исследование выполнялось с использованием диагностического теста FoundationOne CDx (США) со средней глубиной покрытия >500x. В исследование было включено 5 пациентов (1 мужчина и 4 женщины, средний возраст 52,6 года (48–56 лет)). Размеры опухоли варьировали от 0,4 × 0,5 до 11,0 × 9,0 см. Все пациенты получали оперативное лечение, у пациента №1 ввиду небольшого размера узла была выполнена гемитиреоидэктомия (pT1b), у пациента 2 – тиреоидэктомия (pT3b), у пациентов №3, 4 и 5 – расширенная тиреоидэктомия с удалением паратрахеальной клетчатки (№3 – pT3bN0; №4 – pT3bN1b; №5 – pT3bN1b). У 3 из 5 пациентов фоновым заболеванием был аденоматозный зоб. Наблюдение за пациентами продолжалось от 3,4 до 5,2 года.

Результаты. Опухоли всех пациентов характеризовались низкой мутационной нагрузкой – от 0 до 4 мутаций на 1 млн нуклеотидов (мегабазу) и отсутствием микросателлитной нестабильности. У всех пациентов была выявлена мутация p.V600E в гене *BRAF*, у 2 пациентов была обнаружена мутация в промоторе гена *TERT* с.-124C>T. У всех пациентов были выявлены мутации с неизвестным клиническим значением: p.V562I в гене *EPHB1* (у 2 пациентов); мутации в генах *AR*, *CREBBP*, *EP300*, *ERCC4*, *FLT1*, *IKBKE*, *JAK2*, *MAF*, *MLL2*, *MST1R*, *MYC*, *MYCL1*, *NTRK2*, *TSC2* (каждая из мутаций – у 1 пациента). У одного из пациентов с наибольшим размером опухоли и наиболее агрессивным течением были обнаружены амплификации генов *BTG2*, *MAP3K1*, *SMAD2*, *TBX3*.

Заключение. В 5 изученных случаях мутационный профиль папиллярного рака из высоких клеток характеризуется низкой мутационной нагрузкой, отсутствием микросателлитной нестабильности и наличием во всех случаях мутации p.V600E гена *BRAF*, которая у части пациентов сочеталась с мутацией с.-124C>T в гене *TERT* и p.V562I в гене *EPHB1*.

Ключевые слова: папиллярный рак щитовидной железы из высоких клеток, *BRAF*, *TERT*, *EPHB1*, Foundation One

Для цитирования: Плакса И.Л., Савчук М.Р., Швед Н.В. и др. Мутационный профиль папиллярного рака щитовидной железы из высоких клеток: результаты анализа 5 случаев с использованием широкопанельного таргетного секвенирования. Опухоли головы и шеи 2021;11(1):78–85.

Mutation profile of the tall cell variant of papillary thyroid carcinoma: analysis of 5 cases using wide-panel next-generation sequencing

I.L. Plaksa^{1, 2}, M.R. Savchuk^{2, 3}, N.V. Shved⁴, N.A. Savelov⁵, D.N. Khmelkova², A.A. Isaev², R.V. Deev⁴

¹Leningrad Regional Clinical Oncological Dispensary; 37 Liteyny Ave., St. Petersburg 191014, Russia;

²Center of Genetics and Reproductive Medicine "Genetico"; Bld. 1, 3 Gubkina St., Moscow 119333, Russia;

³I.P. Pavlov Ryazan State Medical University, Ministry of Health of Russia; 9 Vysokovolt'naya St., Ryazan 390026, Russia;

⁴North-Western State Medical University n. a. I.I. Mechnikov, Ministry of Health of Russia; 41 Kirochnaya St., St. Petersburg 191015, Russia;

⁵Moscow City Oncological Hospital No. 62, Moscow Healthcare Department; 27, Istra 143423, Stepanovskoye Siltm, Krasnogorsky Dstr., Moscow Region, Russia

Contacts: Maria Ruslanovna Savchuk savchuk@genetico.ru

The study objective is to analyze the mutation profile of the tall cell variant (TCV) of papillary thyroid carcinoma (PTC).

Materials and methods. The main inclusion criteria according to the WHO classification (2017) was PTC composed of at least 30 % of tall cells. Genetic examination was conducted using the FoundationOne CDx assay (USA) with median depth of coverage of >500x. This study included 5 patients (1 man and 4 women) with a mean age of 52.6 years (range: 48–56 years). The tumor size varied between 0.4 × 0.5 cm and 11.0 × 9.0 cm. All patients have undergone surgical treatment: hemithyroidectomy for patient No. 1 with a small tumor (pT1b); thyroidectomy for patient No. 2 (pT3b); extensive thyroidectomy with the removal of paratracheal tissue for patients No. 3, 4, and 5 (No. 3 – pT3bN0; No. 4 – pT3bN1b; No. 5 – pT3bN1b). Three out of the five patients also had adenomatous goiter. The mean follow-up time was 3.4 to 5.2 years.

Results. Tumors in all patients were characterized by low mutational load (0 to 4 mutations per 1 million nucleotides (megabase)) and no microsatellite instability. All study participants were found to have p.V600E mutation in the *BRAF* gene; two patients had c.-124C>T mutation in the promoter region of the *TERT* gene. All patients carried mutations with unknown clinical significance: p.V562I in the *EPHB1* gene (in 2 patients); mutations in the genes *AR*, *CREBBP*, *EP300*, *ERCC4*, *FLT1*, *IKBKE*, *JAK2*, *MAF*, *MLL2*, *MST1R*, *MYC*, *MYCL1*, *NTRK2*, *TSC2* (each mutation registered in one patient). One individual with the largest tumor and the most aggressive disease was found to have amplifications of the *BTG2*, *MAP3K1*, *SMAD2*, and *TBX3* genes.

Conclusion. In 5 patients analyzed in this study, the mutation profile of TCV PTC was characterized by low mutational load, no microsatellite instability, and presence of p.V600E mutation in the *BRAF* gene in all cases. Some patients also had c.-124C>T mutation in the *TERT* gene and p.V562I mutation in the *EPHB1* gene.

Key words: tall cell variant of papillary thyroid carcinoma, *BRAF*, *TERT*, *EPHB1*, Foundation One

For citation: Plaksa I.L., Savchuk M.R., Shved N.V. et al. Mutation profile of the tall cell variant of papillary thyroid carcinoma: analysis of 5 cases using wide-panel next-generation sequencing. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2021;11(1):78–85. (In Russ.).

Введение

Папиллярный рак из высоких клеток составляет от 3,7 до 8,0 % случаев папиллярного рака щитовидной железы (ЩЖ). Выделение папиллярного рака из высоких клеток основано на морфологических критериях, согласно которым высота клеток должна быть в 2–3 раза больше ширины, а компонент из высоких клеток составляет не менее 30 % от общего объема опухоли [1]. По данным метаанализа, этот гистологический вариант имеет менее благоприятный прогноз по сравнению с классическим папиллярным раком, что проявляется большей вероятностью рецидива, частотой регионарных и отдаленных метастазов на момент постановки диагноза [2]. Морфологически рак ЩЖ из высоких клеток достоверно чаще ассоциирован с инвазией в капсулу ЩЖ и сосудистой инвазией [3].

Молекулярно-генетические причины более агрессивных биологических свойств папиллярного рака ЩЖ из высоких клеток остаются малоизученными. В отдельных исследованиях показано, что при этой форме достоверно чаще встречаются мутации в гене *BRAF*, среди которых преобладает вариант V600E [4]. В то же время наличие одной этой мутации при папиллярном раке ЩЖ не ассоциировано с клинической стадией,

мультицентричностью и риском рецидива [5]. В отдельных исследованиях было показано, что 2-й по распространенности мутацией при папиллярном раке ЩЖ из высоких клеток является мутация в промоторе гена *TERT* [6]. Есть мнение, что это обеспечивает увеличение экспрессии *TERT*, что сопровождается активацией теломеразы и приобретением иммортализации клетки [6]. С целью уточнения природы более агрессивных свойств папиллярного рака ЩЖ из высоких клеток нами было проведено исследование с применением комплексного генетического профилирования опухолей пациентов с раком ЩЖ из высоких клеток.

Цель исследования — оценить мутационный профиль 5 случаев папиллярного рака щитовидной железы из высоких клеток.

Материалы и методы

Исследование проводилось на архивном материале, полученном от пациентов с папиллярным раком ЩЖ с 2012 по 2019 г. и хранившемся в патологоанатомическом отделении Московской городской онкологической больницы № 62. Основным критерием включения в группу анализа было наличие компонента из высоких клеток, который, согласно классификации Всемирной

организации здравоохранения (2017), должен занимать не менее 30 % от общей площади среза опухоли. Высота клеток при этом должна быть в 2–3 раза больше ширины. С целью объективизации размера компонента из высоких клеток выполнялась гистоморфометрия оцифрованных гистологических препаратов при помощи программы Aperio ImageScope 12.1 (США).

После получения информированного согласия пациентов выполнялось молекулярно-генетическое исследование на материале парафиновых блоков с использованием диагностического теста FoundationOne CDx, который одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration). В ходе исследования проводилось секвенирование ДНК нового поколения со средней глубиной покрытия >500х с целью выявления однонуклеотидных замен, инсерций, делеций, а также изменения копийности в генах *ABL1*, *ACVR1B*, *AKT1*, *AKT2*, *AKT3*, *ALK*, *ALOX12B*, *AMER1* (*FAM123B*), *APC*, *AR*, *ARAF*, *ARFRP1*, *ARID1A*, *ASXL1*, *ATM*, *ATR*, *ATRX*, *AURKA*, *AURKB*, *AXIN1*, *AXL*, *BAP1*, *BARD1*, *BCL2*, *BCL2L1*, *BCL2L2*, *BCL6*, *BCOR*, *BCORL1*, *BRAF*, *BRCA1*, *BRCA2*, *BRD4*, *BRIP1*, *BTG1*, *BTG2*, *BTK*, *C11orf30* (*EMSY*), *C17orf39* (*GID4*), *CALR*, *CARD11*, *CASP8*, *CBFB*, *CBL*, *CCND1*, *CCND2*, *CCND3*, *CCNE1*, *CD22*, *CD274* (*PD-L1*), *CD70*, *CD79A*, *CD79B*, *CDC73*, *CDH1*, *CDK12*, *CDK4*, *CDK6*, *CDK8*, *CDKN1A*, *CDKN1B*, *CDKN2A*, *CDKN2B*, *CDKN2C*, *CEBPA*, *CHEK1*, *CHEK2*, *CIC*, *CREBBP*, *CRKL*, *CSF1R*, *CSF3R*, *CTCF*, *CTNNA1*, *CTNNB1*, *CUL3*, *CUL4A*, *CXCR4*, *CYP17A1*, *DAXX*, *DDR1*, *DDR2*, *DIS3*, *DNMT3A*, *DOT1L*, *EED*, *EGFR*, *EP300*, *EPHA3*, *EPHB1*, *EPHB4*, *ERBB2*, *ERBB3*, *ERBB4*, *ERCC4*, *ERG*, *ERRF1*, *ESR1*, *EZH2*, *FAM46C*, *FANCA*, *FANCC*, *FANCG*, *FANCL*, *FAS*, *FBXW7*, *FGF10*, *FGF12*, *FGF14*, *FGF19*, *FGF23*, *FGF3*, *FGF4*, *FGF6*, *FGFR1*, *FGFR2*, *FGFR3*, *FGFR4*, *FH*, *FLCN*, *FLT1*, *FLT3*, *FOXL2*, *FUBP1*, *GABRA6*, *GATA3*, *GATA4*, *GATA6*, *GNAI1*, *GNAI3*, *GNAQ*, *GNAS*, *GRM3*, *GSK3B*, *H3F3A*, *HDAC1*, *HGF*, *HNFA1*, *HRAS*, *HSD3B1*, *ID3*, *IDH1*, *IDH2*, *IGF1R*, *IKBKE*, *IKZF1*, *INPP4B*, *IRF2*, *IRF4*, *IRS2*, *JAK1*, *JAK2*, *JAK3*, *JUN*, *KDM5A*, *KDM5C*, *KDM6A*, *KDR*, *KEAP1*, *KEL*, *KIT*, *KLHL6*, *KMT2A* (*MLL*), *KMT2D* (*MLL2*), *KRAS*, *LTK*, *LYN*, *MAF*, *MAP2K1* (*MEK1*), *MAP2K2* (*MEK2*), *MAP2K4*, *MAP3K1*, *MAP3K13*, *MAPK1*, *MCL1*, *MDM2*, *MDM4*, *MED12*, *MEF2B*, *MEN1*, *MERTK*, *MET*, *MITF*, *MKNK1*, *MLH1*, *MPL*, *MRE11A*, *MSH2*, *MSH3*, *MSH6*, *MST1R*, *MTAP*, *MTOR*, *MUTYH*, *MYC*, *MYCL* (*MYCL1*), *MYCN*, *MYD88*, *NBN*, *NF1*, *NF2*, *NFE2L2*, *NFKBIA*, *NKX2-1*, *NOTCH1*, *NOTCH2*, *NOTCH3*, *NPM1*, *NRAS*, *NSD3* (*WHSC1L1*), *NT5C2*, *NTRK1*, *NTRK2*, *NTRK3*, *P2RY8*, *PALB2*, *PARK2*, *PARP1*, *PARP2*, *PARP3*, *PAX5*, *PBRM1*, *PDCD1* (*PD-1*), *PDCD1LG2* (*PD-L2*), *PDGFRA*, *PDGFRB*, *PDK1*, *PIK3C2B*, *PIK3C2G*, *PIK3CA*, *PIK3CB*, *PIK3R1*, *PIM1*, *PMS2*, *POLD1*, *POLE*, *PPARG*, *PPP2R1A*, *PPP2R2A*, *PRDM1*, *PRKARIA*, *PRKCI*, *PTCH1*, *PTEN*, *PTPN11*, *PTPRO*, *QKI*,

RAC1, *RAD21*, *RAD51*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D*, *RAD52*, *RAD54L*, *RAF1*, *RARA*, *RBI*, *RBM10*, *REL*, *RET*, *RICTOR*, *RNF43*, *ROS1*, *RPTOR*, *SDHA*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD*, *SETD2*, *SF3B1*, *SGK1*, *SMAD2*, *SMAD4*, *SMARCA4*, *SMARCB1*, *SMO*, *SNCAIP*, *SOC3*, *SOX2*, *SOX9*, *SPEN*, *SPOP*, *SRC*, *STAG2*, *STAT3*, *STK11*, *SUFU*, *SYK*, *TBX3*, *TEK*, *TET2*, *TGFBR2*, *TIPARP*, *TNFAIP3*, *TNFRSF14*, *TP53*, *TSC1*, *TSC2*, *TYRO3*, *U2AF1*, *VEGFA*, *VHL*, *WHSC1*, *WT1*, *XPO1*, а также транслокаций в генах *ALK*, *BCL2*, *BCR*, *BRAF*, *BRCA1*, *BRCA2*, *CD74*, *EGFR*, *ETV4*, *ETV5*, *ETV6*, *EWSR1*, *EZR*, *FGFR1*, *FGFR2*, *FGFR3*, *KIT*, *KMT2A* (*MLL*), *MSH2*, *MYB*, *MYC*, *NOTCH2*, *NTRK1*, *NTRK2*, *NUTM1*, *PDGFRA*, *RAF1*, *RARA*, *RET*, *ROS1*, *RSPO2*, *SDC4*, *SLC34A2*, *TERC*, *TERT*, *TMPRSS2*. Оценка мутационной нагрузки основывалась на количестве синонимичных и несинонимичных нуклеотидных замен с долей вариантной аллели 5 % и выше, приходящихся на 1 млн нуклеотидов. Микросателлитная нестабильность оценивалась по 95 микросателлитным локусам.

Результаты

В исследование были включены 5 пациентов (1 мужчина и 4 женщины, средний возраст 52,6 года (48–56 лет)). Размеры опухоли варьировали от 0,4 × 0,5 до 11,0 × 9,0 см. В 3 случаях опухоль располагалась в левой доле, в 2 – в правой (см. таблицу). Во всех случаях объектом исследования стал операционный материал: у пациента № 1 ввиду небольшого размера узла была выполнена гемитиреоидэктомия (pT1b), у пациентов № 2 и 5 – тиреоидэктомия (pT3b), у пациентов № 3 и 4 – расширенная тиреоидэктомия с удалением паратрахеальной клетчатки (№ 3 – pT3bN0) или шейномедиастинальной лимфодиссекцией (№ 4 – pT3bN1b). У 3 из 4 пациентов фоновым заболеванием был аденоматозный зоб, у 1 имелся хронический аутоиммунный тиреоидит. Наблюдение за пациентами продолжалось от 3,5 до 5 лет после выполнения операции.

Объем компонента из высоких клеток составил от 36 до 72 % (см. рисунок). У всех пациентов выявлено экстраиреоидное распространение. У отдельных пациентов имелись гистологические особенности строения опухоли, ассоциированные с неблагоприятным прогнозом: мультифокальный рост ($n = 1$) и интраваскулярная инвазия ($n = 1$).

У всех пациентов в результате секвенирования выявлена мутация p.V600E в гене *BRAF*, что коррелирует с ранее опубликованными данными о повышенной частоте встречаемости данной мутации в опухоли у пациентов с папиллярным раком ЩЖ из высоких клеток по сравнению с классическим папиллярным раком. У 2 пациентов была обнаружена мутация в промоторе гена *TERT* (с.-124C>T). Мутация p.V562I в гене *EPHB1* была выявлена у пациентов № 1 и 4. У 2 пациентов была выявлена мутация p.R273H в гене *TP53*. У всех

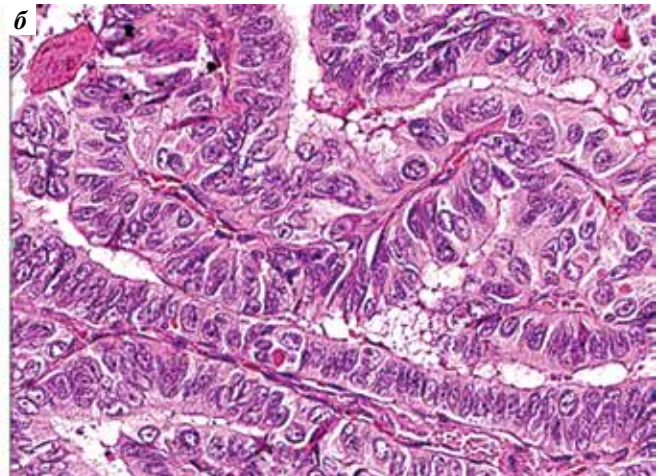
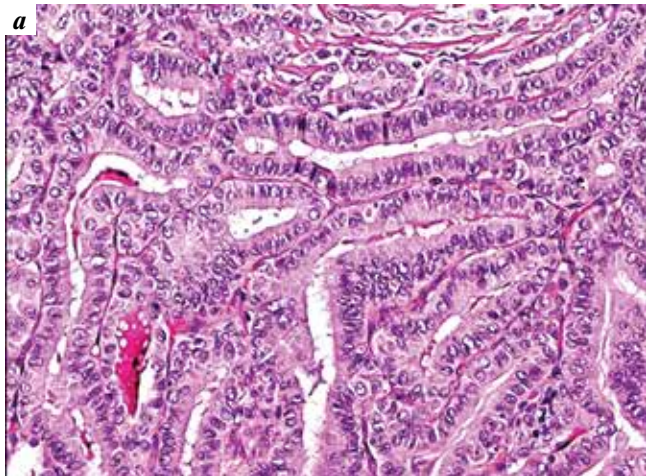
пациентов были обнаружены мутации с неизвестным клиническим значением, как минимум по одной у каждого, в генах *AR*, *CREBBP*, *EP300*, *ERCC4*, *FLT1*, *IKBKE*, *JAK2*, *MAF*, *MLL2*, *MST1R*, *MYC*, *MYCL1*, *NTRK2*, *TSC2*. У пациента № 4 с наибольшим размером опухоли были выявлены амплификации генов *BTG2*, *MAP3K1*, *SMAD2*, *TBX3*. Опухоли 4 пациентов характеризовались низкой мутационной нагрузкой: у 2 пациентов в среднем приходилось 4 мутации на 1 млн нуклеотидов (мегабазу); у 2 — 3 и 0 мутаций на мегабазу соответственно. Ни у одного пациента не было выявлено микросателлитной нестабильности (см. таблицу).

Обсуждение

Все случаи папиллярного рака ЩЖ из высоких клеток в настоящем исследовании характеризовались наличием мутации p.V600E гена *BRAF*. Ранее результаты метаанализа с участием 5000 пациентов показали, что данная мутация ассоциирована с более агрессивными биологическими свойствами заболевания по таким параметрам, как наличие экстракapsулярного распространения опухоли и метастазов в регионарных лимфатических узлах, а также с большей вероятностью рецидива [7]. В отдельных работах показано, что связанная с мутацией *BRAF* активация сигнального пути MAPK сопровождается снижением экспрессии белков, обеспечивающих захват йода, что определяет развитие резистентности к применению радиойодтерапии [8]. В то же время мутация V600E в гене *BRAF* обуславливает наличие точки приложения для таргетной терапии ингибиторами *BRAF*. Результаты 2-й фазы исследования вемурафениба с участием 51 пациента с метастатической формой и (или) рецидивом папиллярного рака ЩЖ с мутацией *BRAF* V600E, которые ранее не по-

лучали терапию мультикиназным ингибитором VEGFR (сорафениб), показали, что применение препарата обеспечило достижение частичного ответа у 38,5 % ($n = 10$) пациентов с йодрезистентным раком ЩЖ, частичный ответ был достигнут у 27,3 % ($n = 6$) больных при медиане безрецидивной выживаемости соответственно 18,2 и 8,9 мес [9]. На сегодняшний день вемурафениб доступен в США и странах Евросоюза для лечения *BRAF* V600E-позитивной меланомы. Необходимы последующие исследования для оценки возможности применения этого ингибитора для лечения прогрессирующего папиллярного рака ЩЖ у пациентов, которым противопоказана терапия сорафенибом. Другим препаратом из группы ингибиторов *BRAF* является дабрафениб. Клинические исследования демонстрируют положительную динамику при лечении дабрафенибом: у 9 из 14 пациентов достигнуто как минимум 10 % снижение активности процесса при оценке по шкале RECIST, у 6 из 14 пациентов — стабилизация заболевания [10, 11]. В отдельных работах было показано, что клинический эффект от применения ингибиторов *BRAF* в комбинации с ингибиторами MAPK может быть обусловлен восстановлением захвата радиоактивного йода [12]. Таким образом, наличие мутации в гене *BRAF* в папиллярном раке ЩЖ из высоких клеток ассоциировано с более агрессивными свойствами заболевания, однако это может быть использовано для таргетной терапии ингибиторами *BRAF* у пациентов с метастатическим йодрезистентным папиллярным раком ЩЖ.

У 2 из 5 пациентов была выявлена мутация в промоторе гена *TERT*, кодирующем теломеразную обратную транскриптазу, которая, в свою очередь, регулирует активность теломеразы. По данным метаанализа



Морфологические особенности папиллярного рака щитовидной железы из высоких клеток. Пациент № 4: а — клетки опухоли формируют характерный паттерн роста по типу «железнодорожных рельсов» (train lines). Окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$; б — высота клеток папиллярного рака больше ширины в 2–3 раза. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 400$

Morphological features of the tall cell variant of papillary thyroid carcinoma. Patient No. 4: а — tumor cells form a typical growth pattern called “train lines”. Hematoxylin and eosin staining. $\times 100$; б — the height of papillary cancer cells is 2–3 times greater than their width. Hematoxylin and eosin staining. $\times 400$

Клинико-морфологическая характеристика пациентов с папиллярным раком щитовидной железы из высоких клеток

Clinical and morphological characteristics of patients with the tall cell variant of papillary thyroid carcinoma

Параметр Parameter	Пациент № 1 Patient No. 1	Пациент № 2 Patient No. 2	Пациент № 3 Patient No. 3	Пациент № 4 Patient No. 4	Пациент № 5 Patient No. 5
Пол Gender	Жен. Fem.	Жен. Fem.	Жен. Fem.	Муж. Male	Жен. Fem.
Возраст, лет Age, years	56	48	51	51	56
Размер опухоли, см Tumor size, cm	0,4 × 0,5	3,7 × 1,6	1,6 × 1,5	11,0 × 9,0	4,2 × 2,5
Локализация опухоли Tumor location	Левая доля Left lobe	Левая доля Left lobe	Правая доля Right lobe	Правая доля Right lobe	Левая доля Left lobe
Стадия pTNM pTNM stage	pT1a	pT3b	pT3bN0	pT3bN1b	pT3bN0
Объем лечения Treatment	Гемитиреоид-эктомия Hemithyroid-ectomy	Тиреоид-эктомия Thyroid-ectomy	Тиреоидэктомия с удалением паратрахеальной клетчатки, 2 курса радиойодтерапии Thyroidectomy with the removal of paratracheal tissue; 2 courses of radioiodine therapy	Цервикостернотомия, тиреоидэктомия, лимфодиссекция, 6 курсов радиойодтерапии Cervicosternotomy, thyroidectomy, lymph node dissection, 6 courses of radioiodine therapy	Тиреоид-эктомия Thyroid-ectomy
Объем компонента из высоких клеток, % Proportion of tall cells, %	36	64	72	68	56
Мультифокальный рост Multifocal growth	+	—	—	—	—
Экстратиреоидное распространение Extrathyroid spread	+	+	+	+	+
Сосудистая инвазия Vascular invasion	—	—	—	—	+
Инвазия в капсулу опухоли Invasion to the tumor capsule	—	—	—	+	—
Длительность наблюдения, лет Follow-up time, years	4,0	4,5	5,0	4,5	3,5
Срок с момента операции до рецидива, лет Time between surgery and relapse, years	—	—	—	2	—
Фоновая патология Concomitant diseases	—	Аденоматозный зоб Adenomatous goiter	Аденоматозный зоб Adenomatous goiter	Аденоматозный зоб Adenomatous goiter	Хронический аутоиммунный тиреоидит Chronic autoimmune thyroiditis

TCGA (The Cancer Genome Atlas Program), мутации в гене *TERT* чаще встречаются в наименее дифференцированных формах папиллярного рака ЩЖ [8]. В работе Н.Г. Vuong и соавт. (2017) показано, что наличие

одновременных мутаций в генах *TERT* и *BRAF* ассоциировано с более агрессивным течением заболевания в сравнении с изолированными мутациями в этих генах. Агрессивное течение оценивалось по таким

параметрам, как мультифокальность, экстракapsулярное распространение, метастазы в лимфатических узлах, отдаленные метастазы, рецидив опухоли [13]. При этом изолированная мутация в гене *TERT* практически не приводила к отличиям ни по одному из параметров от *BRAF*-позитивных опухолей (за исключением отдаленных метастазов). Похожие результаты были продемонстрированы в работе G. Gandolfi и соавт. в 2015 г. Сравнительный анализ показал, что у пациентов с метастатическим папиллярным раком ($n = 43$) статистически значимо чаще встречается мутация C228T в гене *TERT* (33 %), чем у пациентов, не имевших отдаленных метастазов ($n = 78$) (17 %) [14]. В то же время при наличии компонента из высоких клеток в объеме более 10 % достоверно чаще встречаются мутации в гене *TERT*, что также ассоциировано с увеличением частоты рецидива заболевания [15]. Таким образом, наличие мутации в гене *TERT* рядом авторов рассматривается как неблагоприятный фактор прогноза, ассоциированный с более высокой частотой рецидива и отдаленного метастазирования у пациентов с дифференцированным раком ЩЖ.

В нашем исследовании у 2 из 5 пациентов была выявлена ранее не описанная мутация V562I в гене *EphB1*. Существует большое семейство рецепторов тирозинкиназ (RTKs), включающее в себя ряд белков Ephs и Ephrins, основная функция которых состоит в регуляции клеточной миграции и адгезии путем запуска отталкивающих и (или) привлекающих сигналов, а также в участии в ангиогенезе и формировании цитоскелета [16]. Белок EphB1 в основном участвует в регуляции клеточной миграции и адгезии. В других исследованиях было продемонстрировано, что он различает поверхностную плотность EphrinB1 и регулирует за счет этого клеточную адгезию, направляя сигнал изнутри клетки наружу, обеспечивая прикрепление клеток к внеклеточному матриксу через интегрин $\alpha\beta1$ [17]. Также EphB1 способствует активации сигнального пути MAPK/внеклеточного сигнала, регулируемого киназой (ERK) [18]. В то же время роль семейства в онкогенезе остается малоизученной: есть исследования, указывающие на выявление гиперэкспрессии отдельных представителей семейства при папиллярном раке ЩЖ — EphA2 [19], EphB4 [20], EphB6 [21], но данных о роли EphB1 пока нет. В настоящее время существуют экспериментальные данные о возможности супрессии опухолевого роста путем воздействия на те или иные типы белков RTKs, однако данные о терапевтических опциях для регуляции функции белка EphB1 в настоящий момент весьма немногочисленны. В 1 исследовании было продемонстрировано, что нокдаун рецептора EphB1 у мышей с медуллобластомой увеличивал сенсibilизацию клеток опухоли к лучевой терапии, а также уменьшал миграцию клеток и их рост [22]. В целом информации про EphB1 мало, в связи с чем за-

труднительно интерпретировать клиническое значение обнаруженной нами мутации p.V562I в гене *EphB1*. Однако факт того, что она выявлена у 2 из 5 пациентов, весьма интересен, и, возможно, целенаправленное изучение этого гена на большей выборке пациентов позволит определить ее значение в патогенезе заболевания.

Показатель мутационной нагрузки позволяет прогнозировать эффект иммунотерапии, в частности эффект ингибиторов контрольных точек. Масштабные исследования продемонстрировали прямую пропорциональную зависимость между высокой мутационной нагрузкой и успешностью лечения иммунотерапевтическими препаратами [23]. Согласно данным TCGA, средняя мутационная нагрузка при папиллярном раке ЩЖ составляет 0,41 мутации на мегабазу, что ниже полученных нами данных (у 4 из 5 пациентов ТМВ составлял 3 или 4 мутации на мегабазу). Такие низкие показатели мутационной нагрузки позволяют прогнозировать, что у пациентов с папиллярным раком ЩЖ в целом и больных раком из высоких клеток в частности будет наблюдаться плохой ответ на терапию ингибиторами контрольных точек. Экспериментальные исследования подтверждают это предположение: например, пембролизумаб демонстрирует противоопухолевую активность у наименьшей части пациентов [24]. Следовательно, показатель мутационной нагрузки не может использоваться как мишень для изолированного терапевтического воздействия ингибиторами контрольных точек у пациентов с раком ЩЖ из высоких клеток.

Микросателлитная нестабильность — это нарушение работы системы репарации ошибочно спаренных нуклеотидов, которая отвечает за исправление ошибок, возникающих в ходе репликации ДНК. В нашем исследовании опухоли всех пациентов не обладали микросателлитной нестабильностью. Считается, что в опухолях ЩЖ папиллярного строения микросателлитная нестабильность встречается редко. Однако исследования, изучающие этот аспект генома папиллярного рака ЩЖ, крайне немногочисленны, проводились давно и в основном на маленькой выборке пациентов. Этим обусловлен резкий разброс результатов в данной области исследования: от 84 [25] до 7,7 % [26] опухолей с микросателлитной нестабильностью. Следовательно, интерпретировать полученные нами результаты в сравнении с другими работами весьма затруднительно.

Заключение

В 5 изученных случаях мутационный профиль папиллярного рака из высоких клеток характеризуется низкой мутационной нагрузкой, отсутствием микросателлитной нестабильности и наличием во всех случаях мутации p.V600E гена *BRAF*, которая у части пациентов сочеталась с мутацией c.-124C>T в гене *TERT* и p.V562I в гене *EPHB1*.

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

- Lloyd R.V., Osamura R.Y., Kloppel G. et al. WHO classification of tumours of endocrine organs, 4th edn. Lyon, France: IARC, 2017. Vol. 10.
- Vuong H.G., Long N.P., Anh N.H. et al. Papillary thyroid carcinoma with tall cell features is as aggressive as tall cell variant: a meta-analysis. *Endocr Connect* 2018;7(12):R286–93. DOI: 10.1530/EC-18-0333.
- Ghossein R.A., Leboeuf R., Patel K.N. et al. Tall cell variant of papillary thyroid carcinoma without extrathyroid extension: biologic behavior and clinical implications. *Thyroid* 2007;17(7):655–61. DOI: 10.1089/thy.2007.0061.
- Yan C., Huang M., Li X. et al. Relationship between BRAF V600E and clinical features in papillary thyroid carcinoma. *Endocr Connect* 2019;8(7):988–96. DOI: 10.1530/EC-19-0246.
- Walczyk A., Kowalska A., Kowalik A. et al. The BRAF (V600E) mutation in papillary thyroid microcarcinoma: does the mutation have an impact on clinical outcome? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014;80(6):899–904. DOI: 10.1111/cen.12386.
- Muzza M., Colombo C., Rossi S. et al. Telomerase in differentiated thyroid cancer: promoter mutations, expression and localization. *Mol Cell Endocrinol* 2015;399:288–95. DOI: 10.1016/j.mce.2014.10.019.
- Kim T.H., Park Y.J., Lim J.A. et al. The association of the BRAF (V600E) mutation with prognostic factors and poor clinical outcome in papillary thyroid cancer: a meta-analysis. *Cancer* 2012;118(7):1764–73. DOI: 10.1002/cncr.26500.
- Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. *Cell* 2014;159(3):676–90. DOI: 10.1016/j.cell.2014.09.050.
- Brose M.S., Cabanillas M.E., Cohen E.E. et al. Vemurafenib in patients with BRAF (V600E)-positive metastatic or unresectable papillary thyroid cancer refractory to radioactive iodine: a non-randomised, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(9):1272–82. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30166-8.
- Falchook G.S., Millward M., Hong D. et al. BRAF inhibitor dabrafenib in patients with metastatic BRAF-mutant thyroid cancer. *Thyroid* 2015;25(1):71–7. DOI: 10.1089/thy.2014.0123.
- Rothenberg S.M., McFadden D.G., Palmer E.L. et al. Redifferentiation of iodine-refractory BRAF V600E-mutant metastatic papillary thyroid cancer with dabrafenib. *Clin Cancer Res* 2015;21(5):1028–35. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2915.
- Zhang H., Chen D. Synergistic inhibition of MEK/ERK and BRAF V600E with PD98059 and PLX4032 induces sodium/iodide symporter(NIS) expression and radioiodine uptake in BRAF mutated papillary thyroid cancer cells. *Thyroid Res* 2018;11:13. DOI: 10.1186/s13044-018-0057-6.
- Vuong H.G., Altibi A.M.A., Duong U.N.P. et al. Prognostic implication of BRAF and TERT promoter mutation combination in papillary thyroid carcinoma – A meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2017;87(5):411–7. DOI: 10.1111/cen.13413.
- Gandolfi G., Ragazzi M., Frasoldati A. et al. TERT promoter mutations are associated with distant metastases in papillary thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol* 2015;172(4):403–13. DOI: 10.1530/EJE-14-0837.
- Dettmer M.S., Schmitt A., Steinert H. et al. Tall cell papillary thyroid carcinoma: new diagnostic criteria and mutations in BRAF and TERT. *Endocr Relat Cancer* 2015;22(3):419–29. DOI: 10.1530/ERC-15-0057.
- Kandouz M. The Eph/Ephrin family in cancer metastasis: communication at the service of invasion. *Cancer Metastasis Rev* 2012;31(1–2):353–73. DOI: 10.1007/s10555-012-9352-1.
- Huynh-Do U., Stein E., Lane A.A. et al. Surface densities of ephrin-B1 determine EphB1-coupled activation of cell attachment through α 5 β 1 integrins. *EMBO J* 1999;18(8):2165–73. DOI: 10.1093/emboj/18.8.2165.
- Vindis C., Cerretti D.P., Daniel T.O., Huynh-Do U. EphB1 recruits c-Src and p52Shc to activate MAPK/ERK and promote chemotaxis. *J Cell Biol* 2003;162(4):661–71. DOI: 10.1083/jcb.200302073.
- Karidis N.P., Giaginis C., Tsourouflis G. et al. Eph-A2 and Eph-A4 expression in human benign and malignant thyroid lesions: an immunohistochemical study. *Med Sci Monit* 2011;17(9):BR257–65. DOI: 10.12659/msm.881929.
- Xuqing W., Lei C., Zhengfa M. et al. EphB4 is overexpressed in papillary thyroid carcinoma and promotes the migration of papillary thyroid cancer cells. *Tumor Biol* 2012;33(5):1419–27. DOI: 10.1007/s13277-012-0392-5.
- Giaginis C., Alexandrou P., Poulaki E. et al. Clinical Significance of EphB4 and EphB6 Expression in Human Malignant and Benign Thyroid Lesions. *Pathol Oncol Res* 2016;22(2):269–75. DOI: 10.1007/s12253-014-9879-2.
- Bhatia S., Baig N.A., Timofeeva O. et al. Knockdown of EphB1 receptor decreases medulloblastoma cell growth and migration and increases cellular radiosensitization. *Oncotarget* 2015;6(11):8929–46. DOI: 10.18632/oncotarget.3369.
- Samstein R.M., Lee C.H., Shoushtari A.N. et al. Tumor mutational load predicts survival after immunotherapy across multiple cancer types. *Nat Genet* 2019;51(2):202–6. DOI: 10.1038/s41588-018-0312-8.
- Mehnert J.M., Varga A., Brose M.S. et al. Safety and antitumor activity of the anti-PD-1 antibody pembrolizumab in patients with advanced, PD-L1-positive papillary or follicular thyroid cancer. *BMC Cancer* 2019;19(1):196. DOI: 10.1186/s12885-019-5380-3.
- Santos J.C., Bastos A.U., Cerutti J.M., Ribeiro M.L. Correlation of MLH1 and MGMT expression and promoter methylation with genomic instability in patients with thyroid carcinoma. *BMC Cancer* 2013;13:79. DOI: 10.1186/1471-2407-13-79.
- Yamamoto T. Infrequent microsatellite instability in papillary carcinomas of the thyroid. *Hiroshima J Med Sci* 1999;48(3):95–8.

Вклад авторов

И.Л. Плакса, М.Р. Савчук: написание текста статьи, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи;

Н.В. Швед: анализ полученных данных, научное консультирование;

Н.А. Савёлов: разработка дизайна исследования;

А.А. Исаев, Д.Н. Хмелькова: получение данных для анализа;

Р.В. Деев: научное консультирование, научное редактирование.

Authors' contributions

I.L. Plaksa, M.R. Savchuk: writing the text of the article, analysis of the obtained data, review of publications on the topic of the article;

N.V. Shved: analysis of the obtained data, scientific consulting;

N.A. Savelov: research design development;

A.A. Isaev, D.N. Khmelkova: obtaining data for analysis;

R.V. Deev: scientific consulting, scientific editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

И.Л. Плакса / I.L. Plaksa: <https://orcid.org/0000-0001-6600-0933>

М.Р. Савчук / M.R. Savchuk: <https://orcid.org/0000-0001-6684-2532>

Н.В. Швед / N.V. Shved: <https://orcid.org/0000-0001-6462-1875>

Д.Н. Хмелькова / D.N. Khmelkova: <https://orcid.org/0000-0002-4673-1031>

А.А. Исаев / A.A. Isaev: <http://orcid.org/0000-0001-5848-5117>

Р.В. Деев / R.V. Deev: <https://orcid.org/0000-0001-8389-3841>

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.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Основанием для проведения клинического исследования явилось разрешение локального этического комитета ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения города Москвы» (№ 10 от 10.04.2019). Основной целью этической экспертизы являлась оценка соблюдения прав субъектов исследований по защите персональных данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The basis for the clinical study was the permission of the local ethics committee of the Moscow City Oncological Hospital No. 62 of the Department of Health of the City of Moscow (No. 10 of 10.04.2019). The main purpose of the ethical review was to assess compliance with the rights of research subjects to protect personal data.

Статья поступила: 12.01.2021. **Принята к публикации:** 18.03.2021.

Article submitted: 12.01.2021. **Accepted for publication:** 18.03.2021.



Возможности флуоресцентной спектроскопии в диагностике опухолей лор-органов

Н.А. Дайхес^{1,2}, В.В. Виноградов^{1,2}, И.А. Ким^{1,2}, С.С. Решульский¹, В.Ф. Прикулс¹, О.В. Карнеева^{1,2}, А.М. Хабазова^{1,2}, Д.В. Прикуле³

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

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

³ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России; Россия, 127473 Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1;

Контакты: Анна Михайловна Хабазова anna_habazova@mail.ru

Введение. Верификация диагноза у пациентов со злокачественными опухолями, развившимися на фоне хронического воспаления, технически сложна, высок процент ложноотрицательных результатов гистологического исследования. Ни один из методов не дает достаточно точных результатов, необходимых для исключения или подтверждения диагноза.

Цель исследования – апробировать новый запатентованный способ до- и интраоперационной дифференциальной диагностики онкологической патологии лор-органов с применением аппаратно-программного комплекса «ИнСпектр-М».

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 30 пациентов с подозрением на злокачественные новообразования гортани. Из исследования были исключены пациенты с ранее верифицированным диагнозом злокачественного новообразования гортани. Через дополнительный канал фиброскопа пациентам вводили диагностический зонд, испускающий лазерное излучение с длиной волны 350 нм и плотностью мощности излучения 25 мВт/см², в течение времени, достаточного для возбуждения собственной флуоресценции тканей (от 10⁻⁶ до 10⁻⁹ мс). Регистрировали интенсивность флуоресценции при длине волны от 600 до 650 нм, которая нами была условно обозначена как «индекс пролиферативной активности эпителия». При спектротрическом анализе в интактных точках определяли нормальные значения индекса для конкретного пациента, а на участках с наибольшим увеличением индекса проводили прицельную биопсию.

Результаты. Значения, получаемые при исследовании различных типов опухолей (эпителиальных и неэпителиальных), отличаются, в то время как локализация опухоли существенного влияния не оказывает. У пациентов со злокачественным новообразованием с неороговевающим типом эпителия выявлено повышение интенсивности флуоресценции протопорфирина IX и снижение значения флуоресценции FAD при движении от области интактных тканей к центру предполагаемой опухоли, у пациентов со злокачественным новообразованием с ороговевающим типом эпителия – повышение интенсивности флуоресценции протопорфирина IX с пиком на 635 нм и динамичное повышение интенсивности флуоресценции FAD при движении от интактной ткани к центру новообразования.

Заключение. Метод флуоресцентной спектроскопии может быть применен для до- и интраоперационной дифференциальной диагностики ороговевающего и неороговевающего рака в области лор-органов. Необходимы дальнейшие исследования для уточнения референтных значений интенсивности флуоресценции в интактных и пораженных тканях.

Ключевые слова: злокачественные опухоли, лор-органы, дифференциальная диагностика, флуоресцентная спектроскопия

Для цитирования: Дайхес Н.А., Виноградов В.В., Ким И.А., Решульский С.С. и др. Возможности флуоресцентной спектроскопии в диагностике опухолей лор-органов. Опухоли головы и шеи 2021;11(1):86–95.

Capabilities of fluorescent spectroscopy in diagnosis of tumors of the ent-organs

N.A. Daikhes^{1,2}, V.V. Vinogradov^{1,2}, I.A. Kim^{1,2}, S.S. Reshulsky¹, V.F. Prikuls¹, O.V. Karneeva^{1,2}, A.M. Khabazova^{1,2}, D.V. Prykule³

¹Scientific Medical Research Center of Otorhinolaryngology of the Federal Medical and Biological Agency of Russia»; Bld. 2, 30 Volokolamsk highway, Moscow 123182, Russia;

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

³A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia; Bld. 1, 20 Delegatskaya St., Moscow 127473, Russia

Contacts: Anna Mihajlovna Khabazova anna_habazova@mail.ru

Introduction. Diagnosis verification in patients with malignant tumors developed in the context of chronic inflammation is technically complex with a high percentage of false negative results of histological examination. None of the methods provides sufficiently accurate results necessary for ruling out or confirming a diagnosis.

The study objective is to test a new patented method of pre- and intraoperative differential diagnosis of oncological pathology of the ent-organs using the "InSpektr-M" hardware and software system.

Materials and methods. The study included 30 patients with suspected malignant tumors of the larynx. The study excluded patients with previously verified diagnosis of malignant tumor of the larynx. A diagnostic probe emitting laser light with wavelength 350 nm and radiation power density 25 mW/cm² was introduced through an additional channel of a fibroscope for a period of time sufficient for excitation of intrinsic tissue fluorescence (from 10⁻⁶ to 10⁻⁹ ms). Fluorescence intensity in the range of wavelengths between 600 and 650 nm was measured. This intensity was conditionally labelled "epithelial proliferative activity index". Spectrometric analysis of the intact points allowed to evaluate normal values for an individual patient; in the areas with the maximal increase in the index, targeted biopsy was performed.

Results. Values obtained during examination of various types of tumors (epithelial and non-epithelial) are different while tumor location has a negligible effect. In patients with malignant tumors containing non-squamous epithelium, increased protoporphyrin IX and decreased FAD fluorescence were observed in the direction from intact tissues to the center of the suspected tumor; in patients with malignant tumors containing squamous epithelium: increased protoporphyrin IX fluorescence with maximum at 635 nm and dynamic increase in FAD fluorescence in the direction from intact tissues to the tumor center.

Conclusion. Fluorescent spectroscopy can be used for pre- and intraoperative differential diagnosis of squamous and non-squamous cancers of the ENT-organs. Further studies for establishment of reference values of fluorescence intensity in intact and affected tissues are necessary.

Key words: malignant tumors, ent-organs, differential diagnosis, fluorescent spectroscopy

For citation: Daikhes N.A., Vinogradov V.V., Kim I.A., Reshulsky S.S. et al. Capabilities of fluorescent spectroscopy in diagnosis of tumors of the ent-organs. Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2021;11(1):86–95. (In Russ.).

Введение

Проблема ранней диагностики злокачественных новообразований (ЗНО) гортани имеет первостепенное значение. В 2018 г. в России было выявлено 6896 случаев злокачественных новообразований гортани, из которых I стадия заболевания была у 15,9 % больных, II стадия – у 24,2 %, III стадия – у 37,1 %, IV стадия – у 21,4 %, т. е. у 56,5 % пациентов диагноз был верифицирован на III–IV стадиях [1, 2].

Среди причин развития ЗНО гортани следует выделить бессимптомное течение на ранних стадиях заболевания и его развитие на фоне хронического воспаления, что может привести к тактическим ошибкам (длительное наблюдение и лечение хронических воспалительных процессов без верификации диагноза). Верификация диагноза у пациентов с ЗНО, развившимися на фоне хронического воспаления, технически сложна, высок процент ложноотрицательных результатов гистологического исследования. Это обусловлено тем, что получение биопсийного материала вполне может быть осуществлено вне опухолевой ткани (особенно при малых размерах опухоли) – из участков воспаления [3, 4].

В оториноларингологии и онкологии лор-органов с целью улучшения визуализации опухолевого процесса широко применяются различные способы диагностики. Наиболее распространенным из них является фибронозофаринголарингоскопия [5–8].

Методика фибронозофаринголарингоскопии общеизвестна и стандартна, однако имеет ряд недостатков: только обзорный осмотр пораженного участка гортани, сложности при определении истинных размеров опухолевого процесса, отсутствие четких различий между опухолевой тканью и хроническим воспалением, невозможность проведения анализа пораженного участка слизистой оболочки *in vivo*, а также субъективный характер оценки полученного результата – невозможность проведения технического анализа данных исследования.

Существует способ диагностики опухолей гортани путем проведения контактной эндоскопии с использованием световых фильтров. Контактная эндоскопия проводится в условиях общего обезболивания при прямой опорной микроларингоскопии с использованием 0- или 30-градусного ригидного эндоскопа

с возможностью 60- и 150-кратного увеличения. Рабочая поверхность эндоскопа приводится в контакт с поверхностью слизистой оболочки, при этом удается визуализировать сосудистый рисунок исследуемой области благодаря изменению стандартного светового спектра за счет фильтра, встроенного в источник света, который поглощает все длины волн, кроме двух — 412 и 540 нм — световые волны определенного спектра поглощаются исключительно гемоглобином. Таким образом, сеть капилляров на поверхности слизистой оболочки окрашена в коричневый цвет, а венозная сеть подслизистого слоя окрашена в голубой цвет. Это дает возможность детально оценить сосудистый рисунок и, при наличии характерных аномалий, заподозрить наличие опухолевого и воспалительного процесса [9–11].

Недостатками метода являются проведение в условиях наркоза и необходимость госпитализации в стационар, невозможность проведения исследования при технических сложностях установки системы прямой опорной микроларингоскопии, проблемы исследования труднодоступных для визуализации отделов гортани, отсутствие различий между опухолевой тканью и хроническим воспалением, субъективный характер оценки полученного результата.

Наряду с описанными методами в арсенале оториноларинголога имеются следующие технологии: непрягая ларингоскопия, непрямая видеоларингоскопия с применением ригидной оптики, NBI-эндоскопия, эндоскопия с применением световых фильтров системы SPIES. Однако ни один из них не обеспечивает объективного уровня диагностики, требуемого для исключения или подтверждения опухолевого процесса лор-органов, что обуславливает необходимость поиска новых методов диагностики опухолей гортани, в том числе с применением современных флуоресцентных технологий.

Целью настоящей работы является совершенствование ранней диагностики опухолей гортани с применением современных флуоресцентных технологий.

Для реализации данной цели мы предлагаем разработанный нами способ проведения биопсии у больных с подозрением на рак гортани (получен патент RU № 2729503). Данный способ предусматривает флуоресцентную спектроскопию участков слизистой оболочки гортани. Основное отличие данного способа заключается в том, что под местной анестезией выполняется фибронозофаринголарингоскопия с одномоментной установкой в канал фиброскопа диагностического зонда с возможностью локального контактного подведения возбуждающего излучения к участку ткани и последующего приема сигнала аутофлуоресценции ткани, после чего ткани гортани контактно облучаются лазерным излучением с длиной волны 350 нм и регистрируется интенсивность излучения в их спектрах флуоресценции в диапазоне длины волны от 600 до 650 нм. При этом

диагностический зонд сначала устанавливается на три произвольные точки в области интактной слизистой оболочки гортани, затем на точку в области видимой границы измененной слизистой оболочки гортани, а затем на точки по всей площади измененной слизистой оболочки. Расстояние между исследуемыми точками в области измененной слизистой оболочки составляет 1 мм, далее определяется точка с наибольшей интенсивностью флуоресценции и проводится прицельная биопсия слизистой оболочки гортани в этой точке.

Материалы и методы

Проведение данного исследования в ФГБУ «НМИЦ ФМБА России» одобрено решением локального этического комитета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, протокол заседания № 192 от 27 января 2020 г. У всех пациентов было взято добровольное согласие на участие в исследовании.

В исследование включены 30 пациентов с подозрением на злокачественные новообразования гортани, выявленные при проведении стандартного эндоскопического исследования. Из исследования были исключены пациенты с ранее установленным диагнозом злокачественного новообразования гортани.

Исследование проводилось следующим образом: после предварительной обработки слизистой оболочки полости носа, глотки, гортани 10,0 % раствором лидокаина через носовой ход вводили фиброскоп и производили осмотр гортани. Через дополнительный канал фиброскопа вводили диагностический зонд, испускающий лазерное излучение с длиной волны 350 нм и плотностью мощности излучения 25 мВт/см², в течение времени, достаточного для возбуждения собственной флуоресценции тканей, составляющего от 10⁻⁶ до 10⁻⁹ мс. С помощью указанного выше аппаратно-программного комплекса регистрировали аутофлуоресценцию исследуемой области в ответ на подаваемое излучение (рис. 1–3).

Аппаратно-программный комплекс для проведения флуоресцентной диагностики состоит из источника лазерного излучения, системы зеркал и линз; системы, собирающей сигналы, исходящие от исследуемого объекта; спектрометра; персонального компьютера, на который устанавливается программное обеспечение, управляющее параметрами исходящего лазерного сигнала и отображающее полученный сигнал флуоресценции в виде спектров и числовых значений. С данным комплексом соединен оптико-волоконный диагностический зонд, позволяющий подводить возбуждающее лазерное излучение непосредственно к участку ткани и затем осуществлять прием сигнала собственной флуоресценции ткани на этом участке.

Прибор предназначен для быстрого определения функционального состояния тканей органов человека.



Рис. 1. Проведение фиброэзофагогастродуоденоскопии и введение диагностического зонда через дополнительный канал фиброскопа

Fig. 1. Fibroezofagogastrroduodenoscopy and the introduction of the probe diagnostic hardware-software complex through the additional channel of the fibroscope

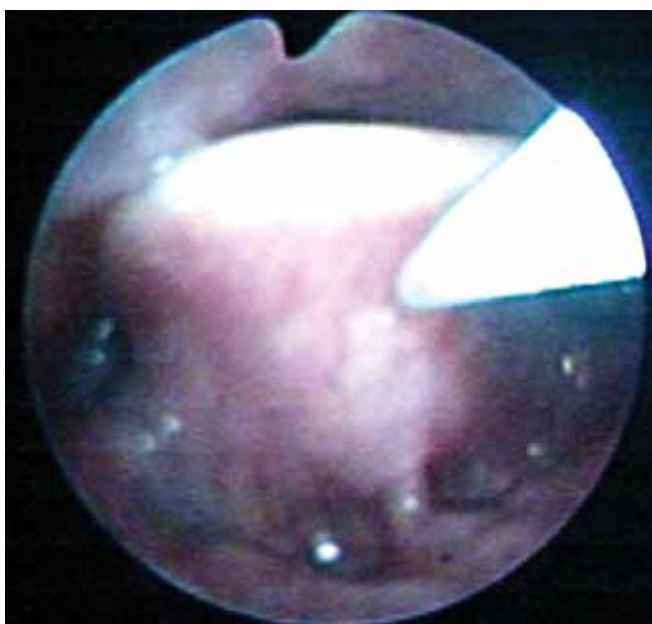


Рис. 2. Установка диагностического зонда на неизмененную (контроль) слизистую оболочку

Fig. 2. Install the probe diagnostic hardware-software complex on unmodified (control) mucosa



Рис. 3. Установка диагностического зонда на измененную слизистую оболочку

Fig. 3. Installing the probe diagnostic hardware-software complex to the changed mucosa

Спектрометр регистрирует спектры оптического отклика тканей органов человека при диагностике и мониторинге лечения воспалительных, дистрофических и функциональных расстройств, а также предраковых и онкологических заболеваний. Программное обеспечение данного прибора позволяет проводить необходимый анализ получаемых спектральных данных.

Применение данного способа диагностики возможно в лечебно-диагностических, лечебно-профилактических и научно-исследовательских медицинских целях; прибор может использоваться в любых учреждениях данного профиля и не требует от оператора специальных навыков.

Спектральный диапазон аппарата покрывает область молекулярных колебаний органических веществ, что позволяет в течение нескольких секунд производить измерение флуоресцентного спектра исследуемого объекта, определять спектральное положение и относительные интенсивности флуоресцентных спектральных линий [12].

Исследование проводилось по следующему протоколу: под контролем фиброскопа зонд устанавливался строго перпендикулярно на различные участки неизмененной слизистой оболочки гортани в следующей последовательности: сначала диагностический зонд устанавливался на три произвольные точки в области интактной слизистой оболочки гортани, затем на точку в области видимой границы измененной слизистой оболочки гортани, затем на точки в области измененной слизистой оболочки, причем расстояние между

исследуемыми точками в области измененной слизистой оболочки составляло 1 мм. В каждой точке регистрировалась интенсивность флуоресценции в диапазоне длины волны от 600 до 650 нм, которая нами была условно обозначена как «индекс пролиферативной активности эпителия».

При выполняемом спектрометрическом анализе получают следующие данные: при проведении спектроскопии в интактных точках определяют показатель нормы индекса пролиферативной активности эпителия для конкретного пациента, а проведение спектроскопии на участках измененной слизистой оболочки позволяет выделить участок с наибольшим увеличением индекса пролиферативной активности эпителия. На этом участке проводят прицельную биопсию с использованием биопсийных щипцов, введенных через дополнительный канал фиброскопа.

В частном случае, когда измененный участок локализуется на голосовой складке, алгоритм исследования выглядит следующим образом: диагностический зонд диаметром 1,0 мм устанавливается на интактный участок слизистой оболочки вестибулярной складки (рис. 4, точка 1) под углом 90°, после чего выполняется спектрометрия участка слизистой оболочки, находящегося непосредственно в контакте с зондом, далее по аналогичной методике выполняется спектрометрия интактной слизистой оболочки черпало-надгортанного хряща (рис. 4, точка 2), интактной слизистой оболочки в области передней комиссуры (рис. 4, точка 3), интактного участка слизистой оболочки, находящегося на расстоянии 2 мм от видимой границы новообразования (рис. 4, точка 4), в области видимой границы измененной слизистой оболочки (рис. 4, точка 5), и затем измененная слизистая оболочка (рис. 4, точки 6, 7, 8, 9... n, n + 1 находятся в пределах площади визуально измененной слизистой оболочки на расстоянии 1 мм друг от друга, количество этих точек зависит от площади исследуемой измененной слизистой оболочки), затем проводят прицельную биопсию слизистой оболочки гортани в точке наибольшего индекса пролиферативной активности эпителия.

Клинические примеры

Пациент В., 56 лет. Клинический диагноз: «хронический гиперпластический ларингит». При проведении фибронозофарингоскопии получены следующие результаты: левая голосовая складка умеренно гиперемизирована, отечна от уровня голосового отростка черпаловидного хряща до передней комиссуры, свободный край голосовой складки неровный, область гиперемии слизистой оболочки локально покрыта белым налетом, подвижность гортани при фонации в полном объеме. Выполнена биопсия из средних отделов голосовой складки. При гистологическом исследовании выявлен хронический воспалительный процесс.

По данным контактной эндоскопии с использованием световых фильтров для визуализации сосудистого рисунка, проведенной в условиях эндотрахеального наркоза при прямой опорной микроларингоскопии установлено, что патологически измененная сосудистая сеть визуализирована на всем участке гиперемии левой голосовой складки; обзор в области передней комиссуры был технически затруднен из-за нависания надгортанника. Выполнена мультифокальная биопсия новообразования. При гистологическом исследовании выявлены хронический воспалительный процесс, дисплазия I–II степени тяжести.

Далее была выполнена фибронозофаринголарингоскопия под местной анестезией с одномоментной установкой в канал фиброскопа диагностического зонда с возможностью локального контактного подведения возбуждающего излучения к участку ткани, в том числе к трудно-визуализируемым участкам слизистой оболочки гортани, и последующего приема сигнала собственной флуоресценции ткани. С помощью диагностического зонда была проведена флуоресцентная диагностика в области патологически измененных и неизмененных (контрольных) участков слизистой оболочки с последующей оценкой индекса пролиферативной активности эпителия по алгоритму: диагностический зонд диаметром 1,0 мм устанавливали на интактный участок слизистой оболочки вестибулярной складки (точка 1) под углом 90°, после чего выполняли спектрометрию участка слизистой оболочки, находящегося непосредственно в контакте с сечением зонда, далее проводили спектрометрию интактной слизистой оболочки черпало-надгортанного хряща (точка 2), интактной слизистой оболочки в области передней комиссуры (точка 3), интактного участка слизистой оболочки, находящегося на расстоянии 2 мм от видимой границы новообразования (точка 4), в области видимой границы измененной слизистой оболочки (точка 5) и затем измененной слизистой оболочки (точки 6, 7, 8, 9, 10, которые находятся в пределах площади визуально измененной слизистой оболочки на расстоянии 1 мм друг от друга, количество этих точек зависит от площади измененной слизистой оболочки, в данном случае диагностика проводилась в 5 точках в пределах площади визуально измененной слизистой оболочки). Точка выполнения прицельной биопсии устанавливалась в месте определения наибольшего индекса пролиферативной активности эпителия (интенсивности собственной флуоресценции) в области измененной слизистой оболочки. Полученный результат фиксирован программным обеспечением прибора. В конкретном случае точкой с наибольшим индексом пролиферативной активности оказалась точка 7, эта точка выбрана для проведения прицельной биопсии слизистой оболочки (рис. 4).

При проведении флуоресцентной диагностики получены данные, представленные на рис. 5.

По данным гистологического исследования у пациента В. выявлен плоскоклеточный рак.

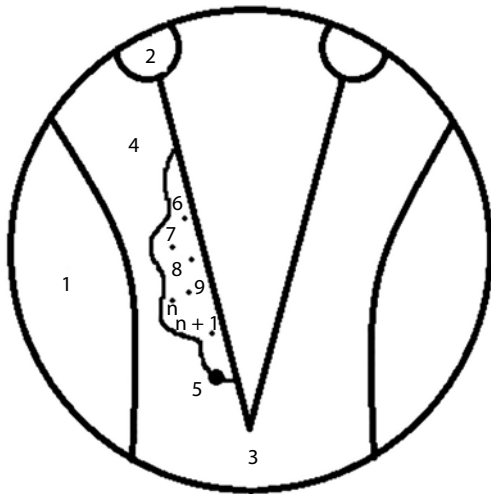


Рис. 4. Алгоритм проведения флуоресцентной диагностики (точка 1 – интактная слизистая оболочка в области вестибулярной складки, точка 2 – интактная слизистая оболочка в области черпаловидного хряща, точка 3 – интактная слизистая оболочка в области передней комиссуры, точка 4 – интактная слизистая оболочка в области голосовой складки, точка 5 – видимая граница опухоли, точки 6 – $n+1$ – измененная слизистая оболочка)

Fig. 4. Algorithm of diagnostics using the hardware and software complex (point 1 – intact mucosa in the area of the vestibular fold, point 2 – intact mucosa in the area of the scapular cartilage, point 3 – intact mucosa in the area of the anterior commissure, point 4 – intact mucosa in the area of the vocal fold, point 5 – the visible border of the tumor, points 6 – $n+1$ – altered mucosa)

Однако среди лор-органов наиболее труднодоступной для проведения диагностики является гортань, так как анатомические особенности пациента, а также необходимость подведения диагностического зонда под углом 90° значительно усложняют выполнение исследования, в связи с чем для отработки методики исследование проводилось на слизистой оболочке лор-органов различных локализаций (полость носа, носоглотка, ротоглотка, гортаноглотка).

Пациент Ю., 76 лет, поступил с жалобами на ощущение инородного тела в гортаноглотке при глотании слева; при эндоскопии выявлено новообразование экзофитной формы роста серо-белого цвета в области грушевидного синуса слева, диаметром до 1,0 см.

При проведении флуоресцентной диагностики получены данные, представленные на рис. 6.

По данным гистологического исследования у пациента Ю. выявлен плоскоклеточный рак.

Пациент К., 32 лет, поступил с жалобами на наличие новообразования в полости носа, эпизодами кровотечения из правой половины полости носа. При осмотре визуализировано новообразование ярко-красного цвета экзофитной формы роста в преддверии полости носа справа, диаметром до 1,0 см, покрытое геморрагическими корками.

При проведении флуоресцентной диагностики получены данные, представленные на рис. 7.

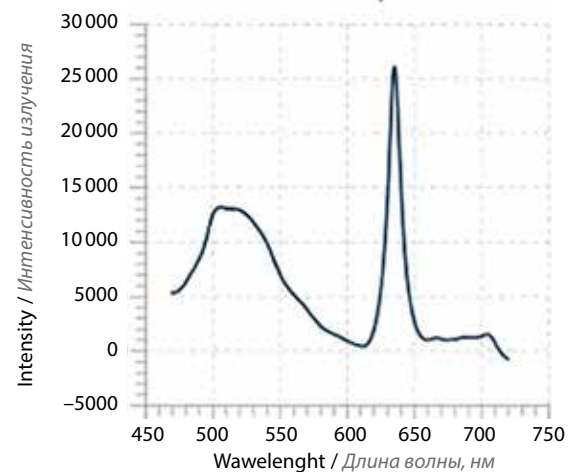
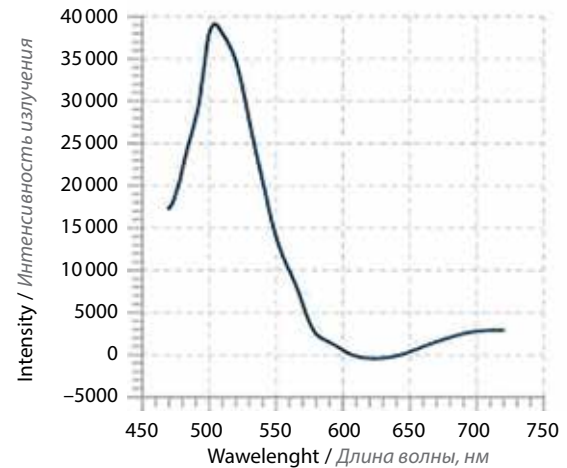


Рис. 5. Параметры, снятые с интактной слизистой оболочки и в центре опухоли у пациента В. (здесь и далее: по оси x – длина волны в нм, по оси y – интенсивность излучения, индекс пролиферативной активности эпителия определяется в диапазоне длины волны от 625 до 650 нм)

Fig. 5. Parameters taken from the intact mucosa and in the center of the tumor in patient V. (here and further: on the x -axis is the wave length, along the y -axis is the radiation intensity in nm, an index of proliferative activity of the epithelium is determined in the wave length range from 625 to 650 nm)

По данным гистологического исследования у пациента К. выявлена рабдомиосаркома полости носа.

Пациентка К., 47 лет, обратилась с жалобами на наличие новообразования в области правой небной миндалины; при мезофарингоскопии выявлено новообразование инфильтративной формы роста правой задней небной дужки, диаметром до 0,5 см, с переходом на небную миндалину.

При проведении флуоресцентной диагностики получены данные, представленные на рис. 8.

По данным гистологического исследования у пациентки К. выявлен неороговевающий плоскоклеточный рак небной миндалины.

Пациентка Ф., 53 лет, обратилась с жалобами на наличие новообразования ротоглотки, дискомфорт в ротоглотке при глотании слева; при мезофарингоскопии

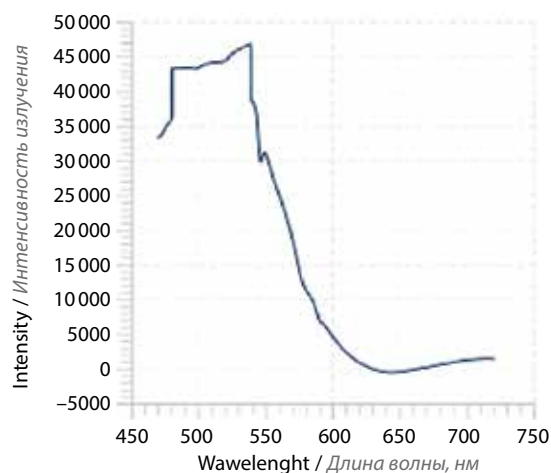
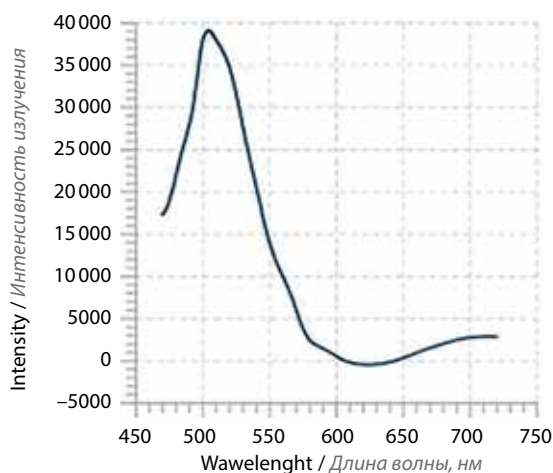


Рис. 6. Параметры, снятые с интактной слизистой оболочки и в центре опухоли у пациента Ю.

Fig. 6. Parameters taken from intact mucosa and in the center of the tumor, the patient Yu.

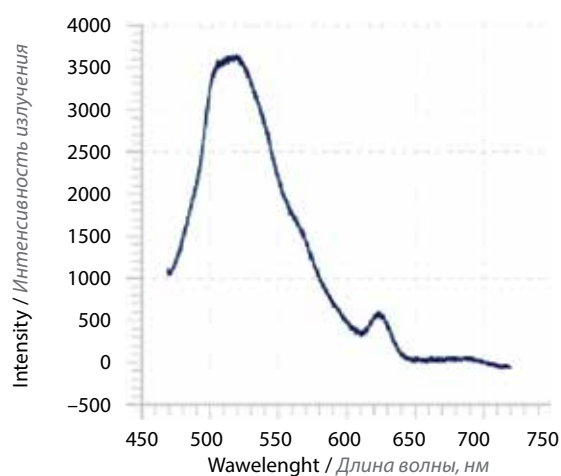
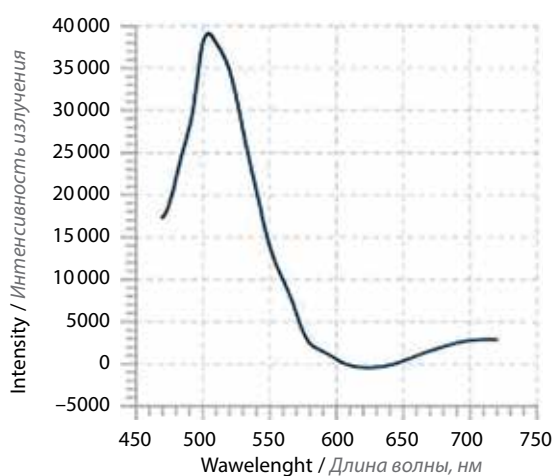


Рис. 7. Параметры, снятые с интактной слизистой оболочки и в центре опухоли у пациента К.

Fig. 7. Parameters taken from intact mucosa and in the center of the tumor in the patient K.

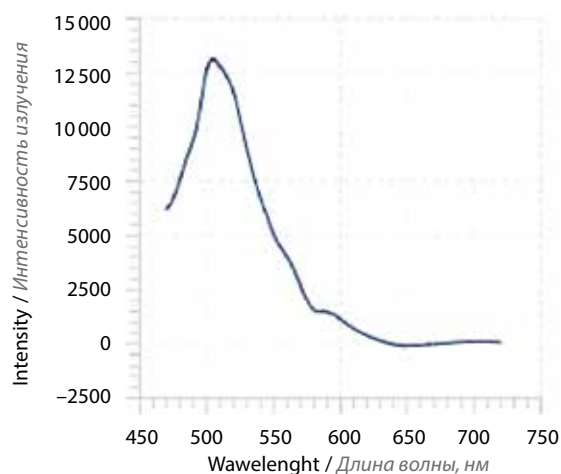
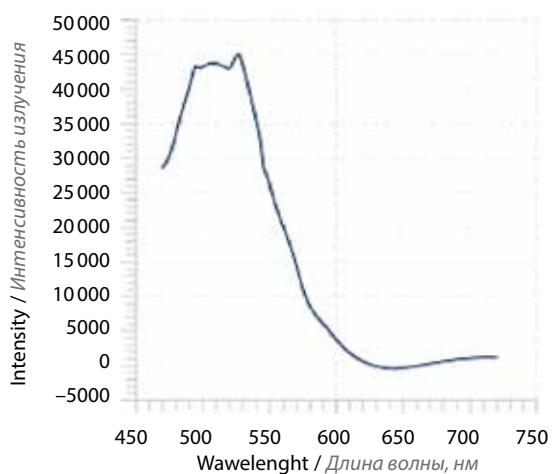


Рис. 8. Параметры, снятые с интактной слизистой оболочки и в центре опухоли у пациентки К.

Fig. 8. Parameters taken from intact mucosa and in the center of the tumor from patient K.

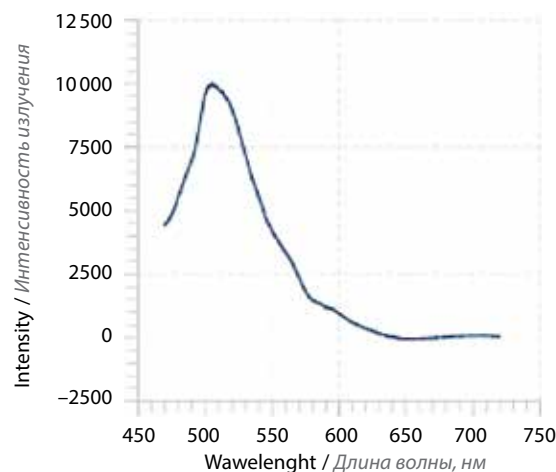
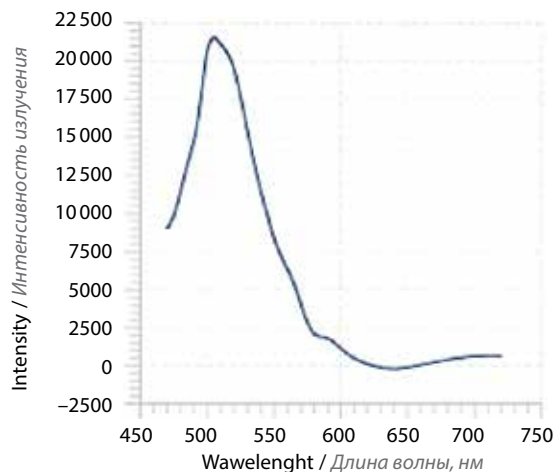


Рис. 9. Параметры, снятые с интактной слизистой оболочки и в центре опухоли у пациента Ф.

Fig. 9. Parameters taken from the intact mucosa and in the center of the tumor in patient F.

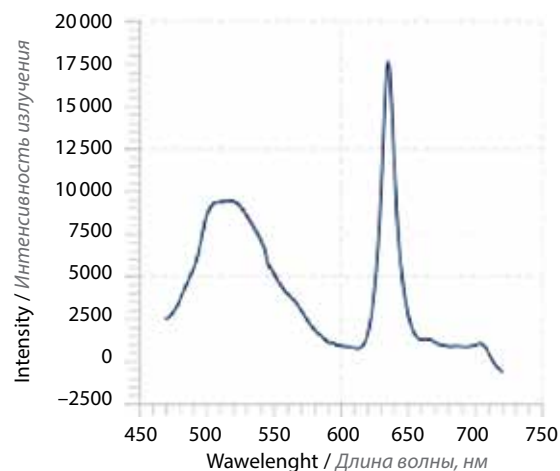
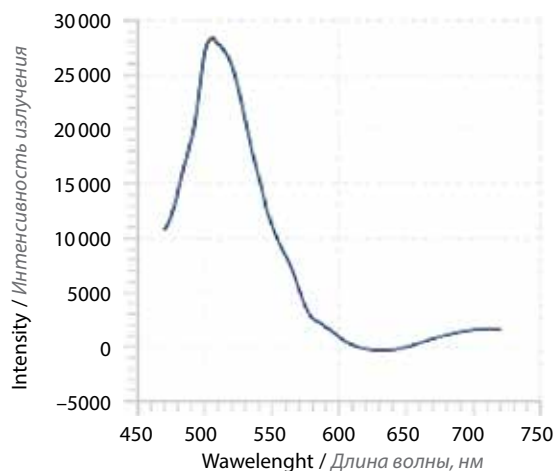


Рис. 10. Параметры, снятые с интактной слизистой оболочки и в центре опухоли у пациента Б.

Fig. 10. Parameters taken from the intact mucosa and in the center of the tumor inpatient B.

выявлено новообразование смешанной формы роста левой небной миндалины, диаметром до 1,0 см.

При проведении флуоресцентной диагностики получены данные, представленные на рис. 9.

По данным гистологического исследования у пациентки Ф. выявлен неороговевающий плоскоклеточный рак ротоглотки.

Пациент Б., 60 лет, поступил с жалобами на наличие новообразования в ретромарлярной области слева; при осмотре в ретромарлярной области справа в проекции 36-го зуба визуализировано новообразование смешанной формы роста, диаметром до 0,5 см.

При проведении флуоресцентной диагностики получены данные, представленные на рис. 10.

По данным гистологического исследования у пациента Б. выявлен высокодифференцированный ороговевающий плоскоклеточный рак нижней челюсти.

Результаты

Полученные результаты на основании подтвержденных диагнозов позволяют выявить следующие закономерности: при плоскоклеточной карцине гортани при спектроскопии наблюдали гигантскую линию фотолюминесценции протопорфирина IX с пиком на 635 нм и резкое повышение фотолюминесценции FAD при переходе от интактной точки к центру опухоли.

Была предложена следующая гипотеза: флуоресцентная диагностика позволяет выявить увеличение показателя интенсивности IX протопорфирина и снижение значения фотолюминесценции FAD при исследовании от области интактных тканей к центру предполагаемой опухоли, указывающих на наличие злокачественного новообразования с неороговевающим типом эпителия, а при выявлении высокоинтенсивной линии фотолюминесценции протопорфирина IX

с пиком на 635 нм и динамичным повышением показателя FAD от интактной ткани к центру новообразования — о злокачественном новообразовании с ороговевающим типом эпителия.

Таким образом, указанный вид исследования может быть применен для до- и интраоперационной дифференциальной диагностики онкологической патологии в области лор-органов.

В ходе проводимого исследования было выявлено, что данные, получаемые при исследовании различных типов опухоли (эпителиальных и неэпителиальных) отличаются друг от друга, в то время как локализация опухоли существенного значения не имеет, что делает данную методику универсальной для лор-органов.

Обсуждение

Преимуществами предлагаемого нами способа являются проведение исследования в амбулаторных условиях; возможность не только обзорного, но и точечного анализа любых пораженных участков гортани, в том числе и участков, труднодоступных для обзора обычным фиброскопом, с оценкой возможной их малигнизации *in vivo*; объективизация полученных результатов исследования за счет компьютерной обработки полученных данных спектроскопии; обеспечение проведения прицельной биопсии в областях, наиболее подозрительных в отношении опухолевого поражения; возможность избежать излишней травматизации слизистой оболочки гортани, осложняющей течение хронического воспалительного процесса.

Используемая в предлагаемом способе длина волны 350 нм подобрана нами опытным путем как обеспечивающая высокое качество получаемых спектров собственной флуоресценции тканей. Облучение с данной длиной волны обеспечивает обнаружение изменений в химическом составе клетки при ее раковом перерождении, а предлагаемый нами в изобретении алгоритм исследования точек в области интактных и измененных тканей гортани позволяет получить спектральные характеристики как интактных, так и патологически измененных тканей. При этом частота расположения точек исследования не позволяет пропустить наиболее измененные области и дает возможность проводить биопсию не в случайных участках измененных тканей,

а в тех, где биохимические сдвиги наиболее выражены. Регистрация интенсивности собственной флуоресценции эпителия гортани происходит в диапазоне длин волн 600–650 нм, поскольку эпителиальный пласт отличается высокой митотической и пролиферативной активностью, повышенным накоплением протопорфиринов и порфиринов, флуоресценция которых наиболее интенсивна в указанном диапазоне частот.

Выводы

1. Разработан метод, позволяющий усовершенствовать раннюю диагностику опухолей лор-органов при помощи использования современных флуоресцентных технологий (флуоресцентной диагностики).
2. Проведение флуоресцентной диагностики позволяет выявить динамику изменения показателей интенсивности протопорфирина IX и значений фотолуминесценции FAD при исследовании от области интактных тканей к центру предполагаемого участка.
3. Увеличение показателя интенсивности IX протопорфирина с сопутствующим снижением значения фотолуминесценции FAD при исследовании от области интактных тканей к центру предполагаемой опухоли, указывает на наличие злокачественного новообразования с неороговевающим типом эпителия.
4. Выявление высокоинтенсивной линии фотолуминесценции протопорфирина IX с пиком на 635 нм на фоне динамичного повышения показателя FAD от интактной ткани к центру новообразования свидетельствует о злокачественном новообразовании с ороговевающим типом эпителия.
5. Метод флуоресцентной спектроскопии может быть применен для до- и интраоперационной дифференциальной диагностики онкологической патологии в области лор-органов.
6. Для подтверждения данной гипотезы по диагностике злокачественных новообразований методом флуоресцентной диагностики необходимо дальнейшее проведение исследований с получением соответствующих референтных значений в интактных и пораженных тканях.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Антонив В.Ф., Дайхес Н.А., Давудов Х.Ш. Состояние и перспективы развития ЛОР-онкологии. Российская оториноларингология 2002;1(1):21–6. [Antoniv V.F., Daikhes N.A., Davudov H.S. The state and prospects of ENT oncology development. Rossiiskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology 2002;1(1):21–6. (In Russ.)].
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2018 г. (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России; 2019. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality). Moscow: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute — branch of the Federal State Budgetary Institution “NMIRC” of the Ministry of Health of Russia, 2019. (In Russ.)].
3. Дайхес Н.А., Нажмуудинов И.И., Гусейнов И.Г., Романенко С.Г. Доброкачественные и предраковые заболевания гортани. Клинические рекомендации. Национальная медицинская ассоциация

- оториноларингологов. Москва, 2014. [Daikhes N.A., Nazhmudinov I.I., Huseynov I.G., Romanenko S.G. Benign and precancerous diseases of the larynx. Clinical recommendations. National Medical Association of Otorhinolaryngologists. Moscow, 2014. (In Russ.)].
4. Нажмудинов И.И., Саидов М.З., Серебрякова И.Ю. и др. Предраковые заболевания гортани, современные аспекты диагностики. Вестник Дагестанской государственной медицинской академии 2016;2(19):96–101. [Nazhmudinov I.I., Saidov M.Z., Serebryakova I.Yu. et al. Precancerous diseases of the larynx, modern aspects of diagnosis. Vestnik Dagestanskoi gosudarstvennoi meditsinskoi akademii = Bulletin of the Dagestan State Medical Academy 2016;2(19):96–101. (In Russ.)].
5. Дайхес Н.А., Давудов Х.Ш., Акопян К.В., Сулейманов Ю.Б. Фиброволоконная оптика в диагностике опухолей гортани. Российская оториноларингология 2002;1(1):71–2. [Daikhes N.A., Davudov Kh.Sh., Akopyan K.V., Suleymanov Yu.B. Fiber optics in the diagnosis of laryngeal tumors. Rossiiskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology 2002;1(1):71–2. (In Russ.)].
6. Гарашенко Т.И., Радциг Е.Ю., Астахова Е.С. Роль эндоскопии в диагностике заболеваний гортани. Российская оториноларингология 2002;1(1):23–4. [Garashchenko T.I., Radzig E.Yu., Astakhova E.S. The role of endoscopy in the diagnosis of laryngeal diseases. Rossiiskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology 2002;1(1):23–4. (In Russ.)].
7. Черемисина О.В., Чойнзонов Е.Л. Возможности эндоскопической диагностики предопухолевых заболеваний и рака гортани в современной онкологии. Сибирский онкологический журнал 2007;3:5–9. [Cheremisina O.V., Choinzonov E.L. Possibilities of endoscopic diagnostics of precancerous diseases and laryngeal cancer in modern oncology. Sibirskii onkologicheskii zhurnal = Siberian Journal of Oncology 2007;3:5–9. (In Russ.)].
8. Arens C. Early diagnosis of laryngeal cancer. Laryngorhinootologie 2004;83(11):768–70. DOI:10.1055/s-2004-825996.
9. Нажмудинов И.И., Гарашенко Т.И., Серебрякова И.Ю. и др. Современные аспекты диагностики и хирургического лечения гиперпластических процессов гортани. Consilium Medicum 2017;19(11):29–33. [Nazhmudinov I.I., Garashchenko T.I., Serebryakova I.Yu. et al. Modern aspects of diagnosis and surgical treatment of hyperplastic processes of the larynx. Consilium Medicum 2017;19(11):29–33. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/2075-1753_19.11.29-33.
10. Свистушкин В.М., Чучуева Н.Д. Применение контактной эндоскопии в диагностике заболеваний гортани. Российский медицинский журнал 2015;23(23):1406–8. [Svistushkin V.M., Chuchueva N.D. Application of contact endoscopy in the diagnosis of laryngeal diseases. Rossiiskii meditsinskii zhurnal = Russian Medical Journal 2015;23(23):1406–8. (In Russ.)].
11. Cikojevic D., Gluncic I., Pesutic-Pisac V. Comparison of contact endoscopy and frozen section histopathology in the intraoperative diagnosis of laryngeal pathology. J Laryngol Otol 2008;122(8):836–9. DOI: 10.1017/S0022215107000539.
- Александров М.Т., Кукушкин В.И., Маргарян Э.Г. Раман-флуоресцентная диагностика состояния тканей человека в норме и при патологии и ее аппаратно-программное решение. Российский стоматологический журнал 2017;21(5):228–2. [Alexandrov M.T., Kukushkin V.I., Margaryan E.G. Raman-fluorescence diagnostics of the human tissue state in normal and pathological conditions and its hardware and software solution. Rossiiskii stomatologicheskii zhurnal = Russian Dental Journal 2017;21(5):228–2. (In Russ.)]. DOI: 10.18821/1728-2802-2017-21-5-228-232.

Вклад авторов

Все авторы в равной степени принимали участие в написании статьи.

Authors' contributions

All the authors took an early part in writing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Н.А. Дайхес / N.A. Daikhes: <https://orcid.org/0000-0003-2674-4553>

В.В. Виноградов / V.V. Vinogradov: <https://orcid.org/0000-0002-7808-5396>

И.А. Ким / I.A. Kim: <https://orcid.org/0000-0003-1078-6388>

С.С. Решульский / S.S. Reshulsky: <https://orcid.org/0000-0001-8600-1343>

В.Ф. Прикулс / V.F. Prikuls: <https://orcid.org/0000-0003-3489-7760>

О.В. Карнеева / O.V. Karneeva: <https://orcid.org/0000-0002-2501-6389>

А.М. Хабазова / A.M. Khabazova: <https://orcid.org/0000-0001-9372-3328>

Д.В. Прикуле / D.V. Prykule: <https://orcid.org/0000-0003-3936-8083>

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.

Соблюдение прав пациентов. Проведение данного исследования в ФГБУ «НМИЦ ФМБА России» одобрено решением локального этического комитета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, протокол заседания №192 от 27 января 2020 г. У всех пациентов было взято добровольное согласие на проведение исследования.

Compliance with patient rights. Performing of this study in “Scientific Medical Research Center of Otorhinolaryngology of the Federal Medical and Biological Agency of Russia” was approved by the decision of the Local Ethics Committee of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, minutes of the meeting No. 192 of January 27, 2020. All patients had a voluntary consent to conduct the study.

Статья поступила: 21.01.2021. Принята к публикации: 27.03.2021.

Article submitted: 21.01.2021. Accepted for publication: 27.03.2021.

DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-1-96-100



Субтотальная ларингэктомия с формированием трахеоглоточного шунта в голосовой реабилитации больных местно-распространенным раком гортани и гортаноглотки III и IV стадий (обзор литературы)

Е.Н. Менькова, Д.Е. Кульбакин, Е.А. Красавина, М.Р. Мухамедов, В.А. Алексеев, В.И. Штин

ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»;
Россия, 634009 Томск, пер. Кооперативный, 5

Контакты: Екатерина Николаевна Менькова katushamenkova123@gmail.com

Общепринятым стандартом хирургического лечения больных местно-распространенным раком гортани и гортаноглотки III и IV стадий является ларингэктомия, которая приводит к утрате голосовой функции. В связи с этим голосовая реабилитация – одна из важнейших задач, стоящих перед врачом. Она позволяет повысить качество жизни пациентов, которые прошли курс лечения. Общепринятые методики голосовой реабилитации имеют свои преимущества и недостатки. Статья посвящена обзору различных методик голосовой реабилитации, прежде всего субтотальной ларингэктомии с трахеоглоточным шунтированием как перспективному методу хирургической реабилитации больных местно-распространенным раком гортани и гортаноглотки.

Ключевые слова: хирургия, рак гортани и гортаноглотки, субтотальная ларингэктомия, голосовая реабилитация, трахеоглоточный шунт

Для цитирования: Менькова Е.Н., Кульбакин Д.Е., Красавина Е.А. и др. Субтотальная ларингэктомия с формированием трахеоглоточного шунта в голосовой реабилитации больных местно-распространенным раком гортани и гортаноглотки III и IV стадий (обзор литературы). Опухоли головы и шеи 2021;11(1):96–100.

Subtotal laryngectomy with formation of a laryngotracheal shunt in vocal rehabilitation of patients with stage III and IV locally advanced larynx and laryngopharynx cancer (literature review)

E.N. Menkova, D.E. Kulbakin, E.A. Krasavina, M.R. Mukhamedov, V.A. Alekseev, V.I. Shtin

Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; 5 Kooperativny Ln., Tomsk 634009, Russia

Contacts: Ekaterina Nikolaevna Menkova katushamenkova123@gmail.com

Currently accepted standard of surgical treatment of patients with locally advanced stage III and IV laryngeal and laryngopharyngeal cancer is laryngectomy which leads to loss of vocal function. Therefore, vocal rehabilitation is one of the most important tasks of the doctor. It allows to increase quality of life of patients after treatment. Currently used techniques of vocal rehabilitation have their advantages and disadvantages. The article considers various techniques of vocal rehabilitation, primarily, subtotal laryngectomy with laryngotracheal shunt as a promising method of surgical rehabilitation of patients with locally advanced cancer of the larynx and laryngopharynx.

Key words: surgery, larynx and laryngopharynx cancer, subtotal laryngectomy, vocal rehabilitation, laryngotracheal shunt

For citation: Menkova E.N., Kulbakin D.E., Krasavina E.A. et al. Subtotal laryngectomy with formation of a laryngotracheal shunt in vocal rehabilitation of patients with stage III and IV locally advanced larynx and laryngopharynx cancer (literature review). Opuholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2021;11(1):96–100. (In Russ.).

По официальным данным, ежегодно в мире диагностируется около 6 млн случаев злокачественных новообразований, при этом на долю рака гортани и гортаноглотки приходится до 5 % [1]. В структуре заболеваемости злокачественными опухолями населения России рак гортани и гортаноглотки составляет 2,3 и 1,1 % соответственно. Из всех злокачественных новообразований головы и шеи эта группа нозологий наиболее распространена [2]. Несмотря на доступность диагностики, местно-распространенные стадии (III и IV) составляют 60–80 % всех первично выявленных случаев рака гортани и гортаноглотки [3].

По разным данным, 5-летняя выживаемость больных местно-распространенным раком гортани и гортаноглотки III и IV стадий составляет не более 56 % [4–6]. В настоящее время общепринятым стандартом считается комбинированное лечение, предполагающее хирургическое вмешательство, которое в большинстве случаев является основным методом, в сочетании с пред- или послеоперационным курсом химиолучевой терапии.

Обычно на стадиях T3 и T4 рака гортани и гортаноглотки чаще всего выполняется ларингэктомия или ларингофарингэктомия (с шейной лимфодиссекцией и геми- или тиреоидэктомией по показаниям). В результате формируется постоянная трахеостома с разделением дыхательных путей и речевого аппарата. Таким образом, ларингэктомия ведет к потере естественного голосообразования, что по окончании курса лечения становится причиной инвалидизации, психологической травмы и социальной изоляции пациентов. В связи с этим восстановление голосовой функции в послеоперационном периоде является основной мерой сохранения высокого качества жизни больных, у которых выявлены местно-распространенные стадии рака гортани и гортаноглотки [7]. Следовательно, разработка и внедрение новых методик хирургической реабилитации по-прежнему остаются актуальными.

Проблема голосовой реабилитации после ларингэктомии имеет давнюю историю [8]. К.Л. Lorenz в своей работе указывает, что Czermak в 1859 г. впервые описал случай восстановления голоса у молодой девушки при полном стенозе гортани посредством псевдоголоса [9]. В 1869 г. была разработана двухканюльная трахеостомическая трубка [10]. Поток воздуха попадал из легких в ротовую полость через трахеостому по трубке, направленной в сторону фарингостомы, что давало возможность воспроизводить речь. На конце трубки имелся клапан, препятствующий аспирации. Данное изобретение, получившее название «искусственная гортань», повсеместно применялось в хирургической практике того времени [11].

Первое упоминание о пищеводном голосе относится к 1861 г., когда Лаунх опубликовал статью, в которой описал механизм формирования вибрации слизистой

оболочки пищевода и глотки при прохождении потока воздуха [12]. Это стало основой методики голосовой реабилитации посредством пищеводного голоса. По данным различных источников, эффективность обучения пищеводному голосу составляет 24,4–91,0 % [13]. Вплоть до 20-х годов XX в. пищеводный голос оставался единственным методом голосовой реабилитации, основным недостатком которого была большая длительность обучения (от 2 до 6 мес) и сложность прогнозирования удовлетворительных результатов.

С развитием науки и техники появилась возможность использовать различные электроприборы для дальнейшего усовершенствования методов голосовой реабилитации. В 1920 г. специалисты компании Western Electric разработали электрогортань, которая очень скоро получила широкое распространение благодаря простоте применения. Однако необходимо отметить, что сегодня электрогортань используют не более 5–10 % больных, поскольку воспроизводимый голос далеко не лучшего качества, к тому же имеет металлический тембр и напоминает голос робота [14].

В современной ларингохирургии одним из важнейших направлений голосовой реабилитации после ларингэктомии являются хирургические методы, основанные на принципе шунтирования, т.е. создания сообщения между трахеей и пищеводом. Внедрение трахеопищеводного шунтирования в 1932 г. стало новым этапом развития голосовой реабилитации после ларингэктомии и открыло такое понятие, как «хирургическая голосовая реабилитация». Guttman одним из первых описал метод, при котором свищ формировался целенаправленно между трахеей и гортаноглоткой хирургическим путем с помощью специальной иглы [15]. В 1970 г. Staffieri предложил формировать в ходе проведения ларингэктомии верхнюю культю трахеи и свищ с глоткой на задней стенке трахеи, через который при obturации трахеостомы проходил необходимый для голосообразования поток воздуха [16]. Вышеперечисленные хирургические методы голосовой реабилитации вызывали такие серьезные осложнения, как атрофия и некроз окружающих шунт тканей, стеноз или растяжение просвета шунта, что приводило к забросу содержимого пищеварительного тракта в дыхательные пути и его аспирации.

Методика трахеопищеводного шунтирования развивалась в двух направлениях: формирование трахеопищеводного шунта и защитного клапана за счет аутоканей и создание искусственного приспособления — протеза, который устанавливается в трахеопищеводный шунт.

Настоящим прорывом в хирургической реабилитации больных, перенесших ларингэктомию, стало применение специальных протезов. В 1972 г. Mozolewski ввел в полость искусственно созданного между трахеей и пищеводом свища клапанный протез, изготовленный из полиэтиленовой трубки диаметром 5 мм. Такой метод стал, без преувеличения, революционным в голосовой

реабилитации. Со временем описанная методика подвергалась различным авторским модификациям (Singer, Blom, Panje) и до настоящего времени рассматривается как основной метод голосовой реабилитации данной категории больных [17, 18].

По результатам многочисленных исследований, главные преимущества голосового протезирования — короткий срок реабилитации и возможность достичь высокого качества звучной речи. Вместе с тем этот метод имеет ряд недостатков: необходимость частой замены протеза (каждые 3–6 мес), аспирация слюны и пищи (до 75 %), микобактериальное инфицирование протезного клапана [19].

В 1970 г. хирурги Arslan и Serafini предложили метод субтотальной ларингэктомии, предполагающий формирование так называемого динамического шунта из оставшихся тканей гортани и гортаноглотки. Практически у всех прооперированных пациентов голосовая функция была восстановлена [20, 21]. В 1979 г. Pearson усовершенствовал методику создания динамического трахеоглоточного шунта, сохранив только один черпаловидный хрящ. Динамический трахеоглоточный шунт формировался из здоровых тканей гортани на участке, не пораженном опухолью: части голосовой складки, черпаловидного хряща, а также фрагментов щитовидного и перстневидного хрящей [22].

Согласно разработанной методике, абсолютными противопоказаниями к выполнению субтотальной ларингэктомии с трахеоглоточным шунтированием являются распространение опухоли на обе голосовые связки, и/или на межчерпаловидное пространство, и/или заднюю комиссуру; подскладочное распространение опухоли с поражением колец трахеи; наличие регионарных метастазов с прорастанием в предпозвоночное пространство, трахею, структуры средостения или стенку сонной артерии, глубокие/наружные мышцы языка, пищевод; наличие отдаленных метастазов; ранее наложенная трахеостома. Относительные противопоказания — наличие психических и декомпенсированных бронхолегочных заболеваний.

По результатам проведенного исследования, 5-летняя общая выживаемость составила 93 %, восстановление голосовой функции достигнуто в 82,5 % случаев, осложнения в раннем послеоперационном периоде (аспирация) зарегистрированы у 8,9 % больных. Установлено, что субтотальная ларингэктомия с формированием трахеоглоточного шунта является эффективным методом хирургического лечения пациентов с местно-распространенными стадиями рака гортани и гортаноглотки, а потому может быть альтернативой ларингэктомии с трахеопищеводным шунтированием для отдельных групп больных (с учетом показаний) [20].

В 2000 г. Aslan опубликовал результаты субтотальной ларингэктомии с формированием трахеоглоточного шунта у 135 больных раком гортани и гортано-

глотки. Показатель 5-летней выживаемости у пациентов со стадиями T3 и T4 составил 73,3 %, голосовая функция восстанавливалась в среднем на 35-й день. Это позволило предположить, что при лечении местно-распространенных стадий рака гортани и гортаноглотки субтотальная ларингэктомия с формированием трахеоглоточного шунта может стать успешной альтернативой ларингэктомии для достижения удовлетворительных результатов голосовой реабилитации [24]. В отличие от голосового протезирования субтотальная ларингэктомия с трахеоглоточным шунтированием не требует впоследствии регулярных посещений клиники для замены голосового протеза.

Kavabata в 2002 г. опубликовал свой опыт проведения субтотальной ларингэктомии с трахеоглоточным шунтированием в ходе лечения 15 больных местно-распространенным раком гортани/гортаноглотки (T3–4N0–2bM0). Всем пациентам была рекомендована ларингэктомия. В результате показатели 3-летней безрецидивной и общей выживаемости составили 57,4 и 81,6 % соответственно. Формирование звучной речи происходило в течение 28 дней и было достигнуто у 93,3 % пациентов. Качество голоса оценено как хорошее в 80 %, плохое — в 13,3 % случаев [25].

По данным ряда авторов, 3- и 5-летняя выживаемость оставила 54 и 78 % [22–26]. Полученные онкологические результаты представлены в таблице.

Онкологические результаты субтотальной ларингэктомии с трахеоглоточным шунтированием

Oncological results of subtotal laryngectomy with tracheopharyngeal bypass grafting

Автор	Период исследования, гг. Study period, years	Число больных Number of patients	Выживаемость, % Survival rate, %
Pearson [23]	1978–1992	233	93
Aslan [24]	1989–2000	135	73,3
Kavabata [25]	1993–2002	15	81,6*
Pradhan [26]	1989–1999	119	70,1
Bernáldez [27]	1991–1998	87	75,8
Shenoy [28]	1991–1996	54	74* 54**
Andrade [29]	1988–1995	42	81,7***† 66,6***††
Maamoun [30]	1998–2001	39	76***
Han [31]	—	28	78,6* 68,4**

*3-летняя. **5-летняя. ***2-летняя. †При раке гортани.

††При раке гортаноглотки.

*3-year. **5-year. ***2-year. †For laryngeal cancer. ††For cancer of laryngopharynx.

По данным большинства авторов, важным положительным моментом субтотальной ларингэктомии с трахеоглоточным шунтированием является достижение высоких показателей голосовой реабилитации (74–100 %). При анализе речи (программа EZ Voice Plus) в двух исследуемых группах после субтотальной ларингэктомии с трахеоглоточным шунтированием и ларингэктомии с голосовым протезированием не было выявлено различий по частоте тона, темпу речи и времени фонации [32]. Однако в некоторых работах отмечаются более высокие показатели восстановленной речи после субтотальной ларингэктомии с трахеоглоточным шунтированием [25].

Среди наиболее частых послеоперационных осложнений субтотальной ларингэктомии с трахеоглоточным шунтированием выделяют стеноз трахеоглоточного шунта и аспирацию содержимого глотки в дыхательные пути.

По данным исследований, стеноз трахеоглоточного шунта встречается в 0,5–20,0 % случаев и возникает по окончании послеоперационного курса лучевой терапии, а также вследствие изначально неправильного формирования шунта (диаметр <6 мм) и воспалительных процессов в раннем послеоперационном периоде [26]. Профилактика стеноза заключается в точном соблюдении всех требований на этапе хирургического формирования шунта диаметром ≥6 мм. В разных источниках рекомендуется использовать катетер Фолея

диаметром 12 или 14 F [26, 33]. Для того чтобы устранить стеноз трахеоглоточного шунта, рекомендуется провести эндоскопическую дилатацию или реконструкцию шунта за счет кожного или кожно-мышечного лоскута с предварительным иссечением рубцовых тканей [34].

В противоположность стенозу просвет шунта может «зиять», а соответственно, не исключена аспирация содержимого глотки в трахеостому. Такое состояние может возникать вследствие пересечения возвратного нерва и неправильного выбора диаметра катетера при формировании шунта. По данным различных источников, вероятность аспирации в послеоперационном периоде отмечается в 5,5–42,0 % случаев [23, 25, 30]. Как правило, через некоторое время аспирация исчезает сама собой, однако в ряде случаев требуется хирургическая коррекция вплоть до ларингэктомии.

Заключение

Субтотальная ларингэктомия с трахеоглоточным шунтированием позволяет достичь сопоставимых с ларингэктомией онкологических результатов с восстановлением голосовой функции у отдельной категории больных раком гортани и гортаноглотки. Данный метод может рассматриваться как функционально-щадящий, однако требующий дальнейшего исследования и совершенствования с целью получения лучших онкологических и функциональных результатов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. М., 2019. 236 с. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. State of cancer care to the population of Russia in 2018. Moscow, 2019. 236 p. (In Russ.).]
- Чойнзонов Е.Л., Писарева Л.Ф., Жуйкова Л.Д. и др. Выживаемость больных раком гортани на территории Томской области (2004–2013). Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2014; 25(3–4):67–70. [Choinzonov E.L., Pisareva L.F., Zhuikova L.D. et al. Survival of patients with laryngeal cancer in the Tomsk region (2004–2013). Vestnik RONTs im. N.N. Blokhina RAMN = Journal of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS 2014; 25(3–4): 67–70. (In Russ.).]
- National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Cancer Stat Facts: Laryngeal Cancer. Available at: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/laryn.html>. Accessed: 2010.
- Чойнзонов Е.Л., Мухамедов М.Р. Рак гортани. Онкология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. С. 224–7. [Choinzonov E.L., Mukhamedov M.R. Laryngeal cancer. Oncology: national guidelines. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. Pp. 224–7. (In Russ.).]
- Чойнзонов Е.Л., Мухамедов М.Р., Балацкая Л.Н. Рак гортани. Современные аспекты лечения и реабилитации. Томск: НТЛ, 2006. 280 с. [Choinzonov E.L., Mukhamedov M.R., Balatskaya L.N. Laryngeal cancer. Aspects of modern treatment and rehabilitation. Tomsk: NTL; 2006. 280 p. (In Russ.).]
- Качество жизни онкологических больных. Под ред. Е.Л. Чойнзонова, Л.Н. Балацкой. Томск: Печатная мануфактура, 2011. 152 с. [Choinzonov E.L., Balatskaya L.N. Quality of life of cancer patients. Tomsk: Pechatnaya Manufaktura, 2011. 152 p. (In Russ.).]
- Чойнзонов Е.Л., Балацкая Л.Н., Китманюк З.Д. и др. Реабилитация больных опухолями головы и шеи. Томск: НТЛ, 2003. 296 с. [Choinzonov E.L., Balatskaya L.N., Kitsmanyuk Z.D. et al. Rehabilitation of patients with head and neck tumors. Tomsk: NTL, 2003. 296 p. (In Russ.).]
- Карпов Н. А. Хирургическое лечение рака гортани в далеко зашедших стадиях. В сб.: Труды 8-го Международного противоракового конгресса. Т. 5. М.; Л., 1963. С. 453. [Karpov N.A. Surgical treatment of cancer of the larynx in advanced stages. In: Proceedings of the 8th International Anticancer Congress. Leningrad, 1963. P. 453. (In Russ.).]
- Lorenz K.J. Voice rehabilitation after total laryngectomy: a chronological review of medical history. HNO 2015; 63(10):663–4, 666–80. DOI: 10.1007/s00106-015-0043-4.
- Alberti P.W. The evolution of laryngology and laryngectomy in the mid-19th century. Toronto, Ontario, Canada. 1975. 298 p. DOI: 10.1288/00005537-197502000-00007.
- Bieñ S., Rinaldo A., Silver C.E. et al. History of Voice Rehabilitation Following Laryngectomy. Laryngoscope 2008; 118(3):453–8. DOI: 10.1097/MLG.0b013e31815db4a2.
- Calcaterra T.C., Bailey B.J., Biller H.F. Procedures for voice production after laryngectomy. Surgery of the Larynx 1985. Pp. 347–366.
- Bieñ S., Rinaldo A., Silver C.E. et al. History of Voice Rehabilitation Following

- Laryngectomy. *Laryngoscope* 2008;118(3):453–8. DOI: 10.1097/MLG.0b013e31815db4a2.
14. Goode R.L. Artificial laryngeal devices in post-laryngectomy rehabilitation. *Laryngoscope* 1975;85(4):677–89. DOI: 10.1288/00005537-197504000-00011.
 15. Guttman M.R. Tracheohypopharyngeal fistulization. A new procedure for speech production in the laryngectomized patient. *Trans Am Laryngol Rhinol Otol Soc* 1935;41:219–226.
 16. Sisson G.A., McConnel F.M., Logemann J.A., Yeh S. Jr. Voice rehabilitation after laryngectomy. Results with the use of a hypopharyngeal prosthesis. *Arch Otolaryngol* 1975;101(3):178–81. DOI: 10.1001/archotol.1975.00780320036008.
 17. Morshed K., Golabek W., Szymanski M., Olszanski W. Speech rehabilitation using Provox voice prosthesis. *Otolaryngol* 2005;59(2):225–8.
 18. Singer M.I., Blom E.D. Tracheoesophageal puncture: a surgical method for post-laryngectomy speech restoration. In: *Third International Symposium on Plastic and Reconstructive Surgery of the Head and Neck*. New Orleans, 1979.
 19. Serra A., Di Mauro P., Spataro D. et al. Post-laryngectomy voice rehabilitation with voice prosthesis: 15 years experience of the ENT Clinic of University of Catania. Retrospective data analysis and literature review. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2015;35(6):412–9. DOI: 10.14639/0392-100X-680.
 20. Arslan M. Techniques of laryngeal reconstruction. *Laryngoscope* 1975;85(5):862–5. DOI: 10.1288/00005537-197505000-00012.
 21. Serafini I. Reconstructive laryngectomy. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)* 1972;93(1):23–38.
 22. Pearson B.W. Subtotal laryngectomy. *Laryngoscope* 1981;91(11):1904–12. DOI: 10.1288/00005537-198111000-00016.
 23. Pearson B.W., DeSanto L.W., Olsen K.D., Salassa J.R. Results of near-total laryngectomy. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1998;107(10 Pt 1):820–5. DOI: 10.1177/000348949810701002.
 24. Aslan I., Baserer N., Yazicioglu E. et al. Near-total laryngectomy for laryngeal carcinomas with subglottic extension. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;128(2):177–80. DOI: 10.1001/archotol.128.2.177.
 25. Kavabata N.K., Silva Neto A.L., Gonçalves A.J. et al. A nine-year institutional experience with near-total laryngectomy. *Am J Surg* 2004;188(2):111–14. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2003.12.071.
 26. Pradhan S.A., D'Cruz A.K., Pai P.S., Mohiyuddin A. Near-total laryngectomy in advanced laryngeal and pyriform cancers. *Laryngoscope* 2002;112(2):375–80. DOI: 10.1097/00005537-200202000-00031.
 27. Bernáldez R., García-Pallarés M., Morera E. et al. Oncologic and functional results of near-total laryngectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;128(5):700–5. DOI: 10.1016/S0194-59980300095-0.
 28. Shenoy A.M., Sridharan S., Srihariprasad A.V. et al. Near-total laryngectomy in advanced cancers of the larynx and pyriform sinus: a comparative study of morbidity and functional and oncological outcomes. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2002;111(1):50–6. DOI: 10.1177/000348940211100108.
 29. Andrade R.P., Kowalski L.P., Vieira L.J., Santos C.R. Survival and functional results of Pearson's near-total laryngectomy for larynx and pyriform sinus carcinoma. *Head Neck* 2000;22(1):12–6.
 30. Maamoun S.I., Amira G., Younis A. Near total laryngectomy: a versatile approach for voice restoration in advanced T3 and T4 laryngeal cancer: functional results and survival. *J Egypt Natl Canc Inst* 2004;16(1):15–21.
 31. Han Y., Zhang K., Yu F. et al. Pearson technique in the treatment of advanced laryngeal cancer. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi = Journal of Clinical Otorhinolaryngology* 2003;17(6):328–9.
 32. Globlek D., Simunjak B., Ivkic M., Hedjevar M. Speech and voice analysis after near-total laryngectomy and tracheoesophageal puncture with implantation of Provox 2 prosthesis. *Logoped Phoniatri Vocol* 2004;29(2):84–6. DOI: 10.1080/14015430310021762.
 33. Pradhan S.A., D'Cruz A.K., Pai P.S., Mohiyuddin A. Near-total laryngectomy in advanced laryngeal and pyriform cancers. *Laryngoscope* 2002;112(2):375–80. DOI: 10.1097/00005537-200202000-00031.
 34. Su C.Y. Aspiration and speech shunt stenosis in near-total laryngectomy patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1997;254(8):401–4. DOI: 10.1007/BF01642559.

Вклад авторов

Е.Н. Менькова: анализ и интерпретация данных, обработка материала, написание текста статьи, подготовка статьи, техническое редактирование;

Д.Е. Кульбакин, Е.А. Красавина, М.Р. Мухамедов, В.А. Алексеев, В.И. Штин: анализ и интерпретация данных, обработка материала, подготовка статьи, научное редактирование.

Authors' contributions

E.N. Menkova: analysis of the obtained data, material processing, article writing, article preparation, technical editing;

D.E. Kulbakin, E.A. Krasavina, M.R. Mukhamedov, V.A. Alekseev, V.I. Shtin: analysis of the obtained data, material processing, article preparation, scientific editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.Н. Менькова / E.N. Menkova: <https://orcid.org/0000-0002-4227-2472>

Д.Е. Кульбакин / D.E. Kulbakin: <https://orcid.org/0000-0003-3089-5047>

Е.А. Красавина / E.A. Krasavina: <https://orcid.org/0000-0002-8553-7039>

М.Р. Мухамедов / M.R. Mukhamedov: <https://orcid.org/0000-0001-6262-7202>

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: 13.02.2021. Принята к публикации: 28.03.2021.

Article submitted: 13.02.2021. Accepted for publication: 28.03.2021.

DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-1-101-108



Причины лекарственной устойчивости и рецидивов глиобластом

А.А. Митрофанов¹, Д.Р. Насхлеташвили¹, В.А. Алешин¹, Д.М. Белов¹, А.Х. Бекашев¹, В.Б. Карахан¹, Н.В. Севян², Е.В. Прозоренко², К.Е. Рощина¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23;

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

Контакты: Алексей Андреевич Митрофанов mitrofanov-aa@list.ru

Мультиформные глиобластомы остаются одними из наиболее агрессивных злокачественных новообразований, стандарты лечения которых существенно не менялись за последнее десятилетие, а средняя продолжительность жизни пациентов с момента постановки диагноза до смерти не превышает 2 лет в самых оптимистичных исследованиях. В обзоре рассматриваются вопросы особенностей микроокружения глиобластомы, ее генетической гетерогенности, развития рецидивирующей глиобластомы, формирования лекарственной устойчивости, влияния гематоэнцефалического барьера и лимфатической системы центральной нервной системы на развитие иммунотерапии и таргетной терапии. Проанализированы молекулярные подгруппы глиобластом с предполагаемым прогностическим значением. Определено, что многочисленные взаимосвязи клеток глиобластомы и микроокружения направлены на обеспечение прогрессии опухоли, а также вызывают состояние пониженной эффекторной функции Т-клеток. Обобщены данные о разработке будущей молекулярно-направленной терапии для 4 типов раковых клеток на основе их различных свойств и реакции на терапию: первичных GSC, RISC, а также пролиферирующих и постмитотических фракций не-GSC. Проникновение через гематоэнцефалический барьер химиотерапевтических препаратов и антител в настоящее время остается основным ограничением при лечении глиобластом. Результирующий анализ причин сводится к следующим выводам: детальное понимание эволюционной динамики прогрессирования опухоли сможет дать представление о связанных молекулярно-генетических механизмах, лежащих в основе рецидива глиобластомы; наиболее перспективной для лечения глиобластомы представляется комбинированная терапия с использованием ингибиторов контрольных точек иммунитета в сочетании с новыми методами – вакцинотерапией, CAR-T-клеточной и вирусной терапией; более глубокое изучение механизмов лекарственной устойчивости, обретения резистентности, биологии клональных и субклональных популяций глиобластомы и ее микроокружения при активном изучении комбинированных подходов к лечению опухоли позволит увеличить выживаемость пациентов, и, возможно, привести к стойкой ремиссии заболевания.

Ключевые слова: рецидив глиобластомы, иммунотерапия, таргетная терапия, лекарственная устойчивость, обзор генетической гетерогенности

Для цитирования: Митрофанов А.А., Насхлеташвили Д.Р., Алешин В.А. и др. Причины лекарственной устойчивости и рецидивов глиобластом. Опухоли головы и шеи 2021;11(1):101–8.

Causes of drug resistance and glioblastoma relapses

A.A. Mitrofanov¹, D.R. Naskhletashvili¹, V.A. Aleshin¹, D.M. Belov¹, A.Kh. Bekyashev¹, V.B. Karakhan¹, N.V. Sevyan², E.V. Prozorenko², K.E. Roshchina¹

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Hwy, Moscow 115478, Russia;

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

Contacts: Alexey Andreevich Mitrofanov mitrofanov-aa@list.ru

Glioblastoma multiforme is one of the most aggressive malignancies, with standard of treatment not changed over the past decade, and the average life expectancy from diagnosis to death does not exceed two years in the most

optimistic trials. The review examines the features of the glioblastoma microenvironment, its genetic heterogeneity, the development of recurrent glioblastoma, the formation of drug resistance, the influence of the blood-brain barrier and the brain lymphatic system on the development of immunotherapy and targeted therapy. Molecular subgroups of glioblastomas with an assumed prognostic value were analyzed. It was determined that numerous relationships between glioblastoma cells and the microenvironment are aimed at ensuring tumor progression, and also cause a state of reduced effector function of T cells. Data on the development of future molecular-targeted therapies for four types of cancer cells based on their different properties and response to therapy are summarized: primary GSC, RISC cells, and proliferating and postmitotic non-GSC fractions. The penetration of blood-brain barrier with chemotherapeutic drugs and antibodies currently remains the main limitation in the treatment of glioblastoma. The resulting analysis of the causes is reduced to the following conclusions. A detailed understanding of the evolutionary dynamics of tumor progression can provide insight into the related molecular and genetic mechanisms underlying glioblastoma recurrence. The most promising methods of treatment for glioblastoma are combined therapy using immune checkpoint inhibitors in combination with new treatment methods – vaccine therapy, CAR-T-cell therapy and viral therapy. A deeper study of the mechanisms of drug resistance and acquisition resistance, biology and subcloning clonal populations of glioblastoma and its microenvironment, with active consideration of combined trips to the treatment will increase the survival rate of patients, and may lead to stable remission of the disease.

Key words: glioblastoma relapse, immunotherapy, targeted therapy, drug resistance, review of genetic heterogeneity

For citation: Mitrofanov A.A., Naskhletashvili D.R., Aleshin V.A. et al. Causes of drug resistance and glioblastoma relapses. *Opukholi golovy i shei* = Head and Neck Tumors 2021;11(1):101–8. (In Russ.).

Введение

Глиобластома является наиболее частой первичной злокачественной опухолью головного мозга и характеризуется крайне неблагоприятным прогнозом [1]. Анализ собственных данных и результатов клинических исследований по лечению глиобластомы свидетельствует о низкой выживаемости пациентов [2]. Средняя общая выживаемость составляет 15–23 мес, а 5-летняя выживаемость не достигает 6 %, что является самым низким показателем 5-летней выживаемости при злокачественных опухолях головного мозга [3].

Стандарт лечения глиобластом включает максимально безопасную хирургическую резекцию, последующую химиотерапию (темозоломидом) и лучевую терапию [4].

Темозоломид входит в состав комплексного лечения глиобластом. У части пациентов наблюдаются нежелательные явления, и при этом у подавляющего большинства больных отмечается рецидив/прогрессирование болезни. Таргетная терапия в качестве альтернативного подхода может уменьшить риск токсичности лечения и увеличить показатели контроля опухолевого процесса [2].

Одной из возможностей в лечении является использование бевацизумаба, моноклонального антитела против фактора роста эндотелия сосудов. Препарат был одобрен в США Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA) в 2004 г. для лечения метастатического колоректального рака, а в 2009 г. — для нескольких различных типов рака, включая глиобластому.

Вместе с тем клиническое исследование B012990 AVAglio III фазы (результаты опубликованы в 2012 г.)

с участием 921 пациента с впервые диагностированной глиобластомой не выявило увеличения общей выживаемости пациентов, получавших бевацизумаб, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (медиана общей выживаемости составила 16,8 мес для пациентов, получавших бевацизумаб, и 16,7 мес для пациентов, получавших плацебо), при увеличении безрецидивной выживаемости [5].

Согласно результатам ряда исследований, практически у всех пациентов с глиобластомой после терапии 1-й линии отмечаются рецидивы заболевания. Не существует стандартного подхода для успешного лечения рецидивов глиобластомы. Лечение 2-й линии может иметь несколько направлений в зависимости от таких факторов, как размер и расположение опухоли, схема предыдущей терапии, возраст пациента и время от момента постановки первоначального диагноза. Лечение может включать повторную хирургическую резекцию, повторное облучение, использование производных нитрозомочевины, повторное применение темозоломида, применение бевацизумаба или ингибиторов тирозинкиназ [6] и др.

Тем не менее при использовании этих вариантов лечения медиана общей выживаемости после выявления рецидива составляет 6,2 мес [7].

TTF-терапия (tumor treating fields) — метод лечения глиобластомы, одобренный в США в качестве стандарта лечения. Суть метода заключается в локальном воздействии на область расположения опухоли электрическими полями. По результатам III фазы клинического исследования, результаты которого были опубликованы в 2012 г., медиана общей выживаемости у больных глиобластомой в группе с TTF-терапией составила

20,5 мес. ТТФ-терапия получила одобрение как по причине улучшения медианы общей выживаемости, так и в связи с увеличением пятилетней выживаемости до 13 % в сравнении с 5 % в группе стандартного лечения [8].

Длительные ответы на иммунотерапию, наблюдаемые при многих злокачественных опухолевых заболеваниях, придали новый импульс исследованиям, посвященным иммунотерапии при глиобластоме, предопределив разработку альтернативных методик лечения. Однако при этом применение таргетной терапии и иммунотерапии при глиобластоме не было успешным, в отличие от лечения ряда других солидных опухолей. Проведен ряд исследований причин лекарственной устойчивости глиобластом. Большинство авторов выделяют следующие причины низкой эффективности терапии: высокая гетерогенность опухоли, микроокружение глиобластомы, стволовые клетки глиомы (GSC), инициирующие рецидив стволовые раковые клетки (RISC), наличие гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и лимфатическая система центральной нервной системы (ЦНС).

Целью настоящего обзора было охарактеризовать и обобщить причины низкой эффективности терапии глиобластом и причины возникновения рецидивов.

При написании обзора поиск литературы производился в базе данных PubMed преимущественно за последние 5 лет.

Генетическая гетерогенность опухоли

Молекулярная классификация глиобластом, введенная в Атласе генома рака (TCGA), дала представление о генетической регуляции глиобластом с идентификацией молекулярных подгрупп и с предполагаемым прогностическим значением [9, 10]. Согласно TCGA с учетом данных транскрипционного профилирования больших образцов опухолей и на основе доминантных генов, экспрессируемых в каждой группе, были идентифицированы и выделены 4 типа глиобластом: классическая, нейральная, пронеуральная и мезенхимальная [10].

Классическая подгруппа характеризуется амплификациями или мутациями рецептора эпидермального фактора роста (EGFR); нейральная подгруппа характеризуется экспрессией нейрональных генов; пронеуральная подгруппа экспрессирует гены нервных стволовых клеток, такие как *Sox2* (определяющая полость *Y-box2*) и *Olig2* (фактор транскрипции олигодендроцитов 2), и управляется передачей сигналов рецептора фактора роста тромбоцитов альфа (PDGFRA); мезенхимальный подтип отчетливо идентифицируется мутациями в гене нейрофиброматоза 1.

Несмотря на четко различимые профили транскрипции 4 подгрупп глиобластом, клинический прогноз для всех подгрупп оставался одинаковым, с небольшим

преимуществом выживаемости при агрессивной химиолучевой терапии для пронеуральной подгруппы.

Вторичные глиобластомы — опухоли, которые прогрессируют от ранее существовавшей глиомы низкой степени злокачественности до глиобластомы. Они преимущественно составляют пронеуральную подгруппу. Вторичные глиобластомы характеризуются мутациями в генах *IDH1* и *IDH2* (изоцитратдегидрогеназа), а также активацией передачи сигналов PDGFRA.

Исследование А. Р. Patel и соавт. показало, что при разрешении секвенирования ПНК одной клетки одна опухоль состоит из гетерогенной смеси клеток, представляющих все различные подгруппы глиобластом [11].

Подтверждение этого мы также находим в работе А. Голанова и А. Коршунова, опубликованной в 2002 г. Они изучили 302 образца глиобластомы для оценки возможной связи между клиническим исходом и показателями ряда иммуногистохимических переменных. Исследованные опухоли были подразделены на 3 цитологические подгруппы — мелкоклеточные (SGB), плеоморфноклеточные (PGB) и гемистоцитарные (GGB). Иммуногистохимические переменные различались между различными подгруппами: было обнаружено, что количество p53-положительных опухолей преобладает среди PGB, тогда как количество опухолей с EGFR- и mdm2-положительностью было значительно больше в SGB. GGB содержал значительно более низкий средний индекс мечения ядерного антигена пролиферирующих клеток (PCNA), большее количество p21ras-положительных случаев и более высокий средний апоптотический индекс (AI). Время выживания у пациентов с SGB-, EGFR- и mdm2-позитивностью и LI PCNA >40 % было значительно короче, тогда как наличие p21ras и AI >0,5 % было связано с более длительным выживанием. Многомерный анализ показал, что время выживания связано с SGB-, EGFR-позитивностью и AI ($p = 0,0023, 0,0035$ и $0,0029$ соответственно). Авторы пришли к выводу, что, хотя некоторые иммуногистохимические переменные оказались значимыми для исхода глиобластомы, они, по-видимому, тесно связаны с биологией отдельных цитологических подмножеств. Кроме того, эти переменные не имели прогностической ценности, когда их анализировали в пределах каждой цитологической подгруппы отдельно [12].

Метаанализ всех недавних клинических исследований пациентов с глиобластомами также предсказал неэффективность монотерапии, что, вероятнее всего, связано с генетической гетерогенностью глиобластомы [13] и подчеркивает важность комплексной терапии.

Внутриопухолевая генетическая гетерогенность популяций клональных клеток представляет собой корень неудач терапии, движущую силу развития устойчивости к лечению и в конечном итоге приводит к рецидиву злокачественного новообразования.

Основное ограничение данных TCGA заключается в дизайне исследования с одной биопсией, где 4 подгруппы создавали иллюзию клональности. Клональная или субклональная природа событий-драйверов должна быть четко определена перед биопсией или операцией путем проведения множественных исследований из различных участков опухоли, а также разработки моделей на основе биологии опухоли, которая определяет устойчивость к терапии и рецидивам глиобластом.

Кроме того, терапия одним препаратом приводит к отбору субклональных популяций глиобластом, формированию устойчивых к терапии клонов, которые затем обуславливают рецидив глиобластомы [14].

Однако эффективная идентификация мишеней для этих методов лечения была ограничена тем фактом, что большие группы геномных и транскриптомных исследований включали только образцы первичных опухолей с ограниченной информацией о повторяющихся, резистентных к лечению популяциях клеток. Для определения конвергентных и кооперативных сигнальных путей, которые поддерживают рост глиобластомы посредством терапии и приводят к рецидиву, крайне необходимо собрать значительное количество образцов ткани рецидивирующих глиобластом (геномной, транскриптомной и протеомной) и объединить их с экспериментальными моделями для изучения глиобластомы на субклональном уровне за счет использования многопараметрических технологий и/или анализа отдельных клеток [15].

В обзоре литературы А.А. Ставровской и соавт. приведены подробные данные о роли генов и белков *MGMT*, *IDH1/2*, *YB-1*, *MELK*, *MVP/LRP*, *MDR1 (ABCB1)* и генов других ABC-транспортеров, а также киназы Akt3 в развитии резистентности глиобластом к темозоломиду. Рассмотрены некоторые эпигенетические регуляторы устойчивости к темозоломиду — микроРНК и EZH2 [16].

Микроокружение глиобластомы

Многие опухоли, включая глиобластому, по мере роста и прогрессирования формируют иммуносупрессорное локальное микроокружение, защищающее новообразование от атаки иммунной системы [17].

Клетки глиобластом оказывают опосредованное воздействие на нормальные клетки мозга [18].

Поражаются почти все типы клеток в ближайшем окружении опухоли: она способна стимулировать ангиогенез и кооптировать существующую сосудистую сеть, подавлять функции иммунных клеток, обезвреживать микроглию и макрофаги, которые должны распознавать чужеродные элементы в головном мозге и бороться с ними, принудительно воздействовать на астроциты для присоединения к строме опухоли и даже изменять внеклеточный матрикс для облегчения инвазии [19–23].

Глиобластома организует нормальные клетки в своем окружении, что способствует росту, поддержанию и проникновению опухоли в мозг.

Микроокружение глиобластомы содержит разные типы клеток, в частности стромальные, эндотелиальные и иммунные клетки, которые поддерживают рост опухоли и особенно важны для развития химиорезистентности. Это разнообразие клеток в сочетании с внеклеточным матриксом, цитокинами, факторами роста и специфическими условиями, такими как гипоксия и ацидоз [24, 25], составляют микроокружение глиобластомы.

Вариабельность микросреды в пределах одной опухоли определяется различным расположением ключевых факторов в глиобластоме [26].

Таким образом, взаимодействие опухоли и ее микроокружения происходит следующим образом [18]:

1. Опухолевые клетки при глиобластоме используют многочисленные формы коммуникации для захвата множества различных типов клеток в перифокальной мозговой ткани с целью поддержания прогрессирования опухоли.
2. Пути коммуникации включают секретируемые белки и молекулы, щелевые соединения между клетками, внеклеточные везикулы, туннельные нанотрубки и микротрубки.
3. Опухолевые клетки используют микроглию и инфилтрирующие макрофаги ради собственной выгоды за счет высвобождения цитокинов и внеклеточных пузырьков.
4. Клетки глиобластомы и перициты вызывают состояние пониженной эффекторной функции Т-клеток, которое обычно называют истощением, или дисфункцией, Т-клеток.
5. Взаимодействие опухолевых клеток с нормальными клетками мозга, такими как нейроны, приводит к нарушению активности нейронов, что способствует прогрессированию глиобластомы.

GSC и RISC

GSC определяются как опухолевые клетки, способные образовывать гетерогенные глиальные опухоли. Они наделены определенными свойствами, включая высокую канцерогенность, неограниченный потенциал самообновления и способность к мультипотентной дифференцировке, например к созданию различного потомства [27, 28]. Признано существование иерархии клеток внутри глиом, в том числе некоторых с характеристиками GSC [29].

Одноклеточный анализ глиобластом показывает, что большая субпопуляция клеток (до 40 %) имеет признак стволовости [11].

Послеоперационная химио- и лучевая терапия могут уменьшить опухолевую массу вокруг послеоперационной полости. Однако даже небольшая часть

опухолевых клеток выживает и инициирует образование рецидивирующей опухоли. Длина каждой популяции опухоли пропорциональна количеству мутаций, полученных между каждым клоном, и ветвление указывает на приобретение расходящихся мутаций. S. Osuka и E.G. Van Meir предложили назвать эти выжившие клетки RISC [29].

Перспективный анализ молекулярных особенностей RISC в опухолях человека является сложной задачей. Глиобластома характеризуется инфильтративным ростом. Ткань, окружающая полость резекции, имеет вид нормальной паренхимы головного мозга, и, хотя исследования материала аутопсий показали, что она содержит инфильтрирующие клетки [30, 31], их количество невелико, поэтому дальнейшее хирургическое удаление не может считаться оправданным. Биологические характеристики глубоко инфильтрированных клеток могут отличаться от таковых в резецированной первичной опухоли [30, 32].

S. Osuka и E.G. Van Meir в своем исследовании предлагают разработать будущую молекулярно-направленную терапию по крайней мере для 4 типов раковых клеток на основе их различных свойств и реакции на терапию: первичные GSC, RISC, а также пролиферирующие и постмитотические фракции не-GSC.

Согласно этой схеме лечения, лучевая и химиотерапия — подходящие методы лечения пролиферативных не-GSC-клеток, чувствительных к агентам, повреждающим ДНК. Проапоптотические агенты можно оценивать для более медленно растущих, окончательно дифференцированных не-GSC-клеток [33]. Чтобы еще больше сократить делящуюся популяцию, не относящуюся к GSC, после операции следует проводить радио- и химиотерапию в качестве адъювантного лечения. Адъювантная химиотерапия является одним из вариантов поддержания подавления цикличности не-GSC-клеток в промежуточной фазе и фазе ремиссии, как и молекулярная терапия, нацеленная на многообразие путей передачи сигналов роста.

Существующие ингибиторы путей Wnt, SHN и Notch — отличный вариант для лечения всех GSC. Молекулярные методы лечения, нацеленные на эпигенетическое репрограммирование (метилирование ДНК и модификация гистонов) [34, 35], пути, активируемые гипоксией, ангиогенез и метаболическое перепрограммирование/перепрограммирование — все они перспективны для GSC [36–38]. Их следует применять начиная с конца начальной терапевтической фазы и непрерывно в течение промежуточной фазы, когда появляется популяция RISC.

Для устранения популяций RISC необходим дополнительный тип таргетной терапии, которую следует начать как можно раньше, чтобы устранить устойчивые клетки-предшественники RISC. Нацеливание на механизмы адаптивного сопротивления и блокиро-

вание иммуносупрессии может быть выполнено на промежуточной фазе [39–41]. Можно также рассмотреть творчески разработанные методы виротерапии, направленные на все GSC, включая RISC [42–44].

Гематоэнцефалический барьер

Фактически ГЭБ ограничивает диффузию из кровотока в паренхиму головного мозга 100 % крупномолекулярных и 98 % низкомолекулярных лекарственных препаратов посредством плотных контактов между эндотелиальными клетками капилляров и активности переносчиков ABC [45–47]. Эти данные свидетельствуют о том, что доставка терапевтических агентов через ГЭБ важна для достижения значительного прогресса в лечении глиобластомы. Именно наличие ГЭБ определило выбор стандартной на сегодняшний день терапии глиобластомы алкилирующими соединениями, поскольку они не задерживаются ГЭБ [47]. Однако существуют противоположные данные о проницаемости ГЭБ. Нормализация целостности сосудистой сети опухоли, которая серьезно нарушена при глиобластоме, представляет собой одну терапевтическую стратегию для улучшения доставки лекарств [48]. Проникающие клетки глиобластомы вызывают физическое смещение астроцитов от эндотелиальных клеток и, таким образом, нарушают глиоваскулярное соединение ГЭБ [49]. Фактор роста эндотелия сосудов может также увеличивать доступ лекарств к глиобластоме через ГЭБ [50].

Инвазивные методы для увеличения доставки лекарств в мозг включают микродиализ мозга, внутримозговую имплантацию (carmustine wafer) и внутривентрикулярное введение препаратов [51–53]. Однако эти подходы могут вызвать повреждение окружающей здоровой ткани и серьезные побочные эффекты у пациентов.

Существуют различные неинвазивные подходы для улучшения доставки лекарств через ГЭБ и ограничения побочных эффектов. Ранее было опубликовано несколько данных об использовании пролекарств, методов на основе нанотехнологий [54, 55] и рецепторопосредованных транспортных методов, которые изменяют структуру или способ применения лекарств. Но наиболее интересным и наименее инвазивным подходом является прямая фармакологическая модуляция проницаемости ГЭБ посредством модуляторов ГЭБ (осмотические агенты, в частности ингибиторы оттока) [26].

ГЭБ имеет решающее значение для поддержания стабильной микросреды, но он также представляет собой серьезное препятствие для доставки противоопухолевых агентов в мозг. Проникновение через ГЭБ химиотерапевтических препаратов и антител в настоящее время остается основным ограничением при лечении глиобластом [56].

Лимфатическая система ЦНС

Представление о том, что ЦНС является иммунно-привилегированной системой, сегодня устарело [57]. Р.В. Medawar в 1948 г. было продемонстрировано, что приживление чужеродных клеток в мозг грызунов предотвращалось вакцинацией животных против тех же чужеродных клеток перед имплантацией [58].

Более того, было описано, что лимфатический отток проходит параллельно дуральным венозным синусам и что антигенпрезентирующие клетки могут перемещаться в глубокие шейные лимфатические узлы. Активированные Т-клетки могут быть примированы против опухолеспецифических антигенов и пересекают ГЭБ через маркеры адгезии (VLA-4), позволяя им проникать в опухоль [59].

Дендритные клетки также могут проходить вдоль глубоких шейных лимфатических узлов и представлять антиген, способствуя адаптивному противоопухолевому иммунному ответу [60].

Согласно этим концепциям, иммунотерапия может иметь преимущество перед другими методами, эффективность которых ограничена вследствие затрудненного проникновения препаратов через ГЭБ.

Заключение

По нашему мнению, глиобластома представляет собой сложную генетически гетерогенную среду, что может предопределить и объяснить негативный прогноз и неизбежный рецидив опухоли. Детальное изучение динамики прогрессирования опухоли сможет

дать представление о взаимосвязанных молекулярно-генетических механизмах, лежащих в основе рецидива глиобластомы.

Концепция таргетной терапии, основанная на молекулярной стратификации глиобластом, привлекательна и научно обоснована. Вместе с тем таргетная монотерапия глиобластомы способствует развитию лекарственной устойчивости путем селекции опухолевых клонов и, как следствие, развитию рецидива.

Будущая иммунотерапия глиобластом представляется наиболее обнадеживающим методом комбинированной терапии, управляемой биомаркерами, для соответствующей когорты пациентов. Текущие клинические испытания оценивают использование ингибиторов контрольных точек иммунитета в сочетании с новыми методами лечения, включая вакцинотерапию, CAR-T-клеточную и вирусную терапию, и, по нашему мнению, они являются наиболее перспективными.

Феномен резистентности глиобластом к стандартным методам лечения связан с их биологической сложностью и различными клеточными и молекулярными механизмами, активируемыми во время онкогенеза и прогрессирования болезни.

Более глубокое изучение механизмов лекарственной устойчивости, обретения резистентности, биологии клональных и субклональных популяций глиобластомы и ее микроокружения при активном изучении комбинированных подходов к лечению опухоли позволит увеличить выживаемость пациентов и, возможно, привести к стойкой ремиссии заболевания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Яковленко Ю.Г. Глиобластомы: современное состояние проблемы. Медицинский вестник Юга России 2019;10(4):28–35. [Yakovenko Yu.G. Glioblastoma: current state of the problem. Meditsinsky vestnik Yuga Rossii = Medical Bulletin of the South of Russia 2019;10(4):28–35. DOI: 10.21886/2219-8075-2019-10-4-28-35. (In Russ.)].
2. Shergalis A., Bankhead A. 3rd, Luesakul U. et al. Current Challenges and Opportunities in Treating Glioblastomas. Pharmacol Rev 2018;70(3):412–45. DOI: 10.1124/pr.117.014944.
3. Ostrom Q.T., Gittleman H., Xu J. et al. CBTRUS Statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2009–2013. Neurooncol 2016;18(5):v1–75. DOI: 10.1093/neuonc/now207.
4. Stupp R., Mason W.P., van den Bent M.J. et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. N Engl J Med 2005;352(10):987–96. DOI: 10.1056/NEJMoa043330.
5. Chinot O.L., Wick W., Mason W. et al. Bevacizumab plus radiotherapy-temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. N Engl J Med 2014;370(8):709–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1308345.
6. Tosoni A., Franceschi E., Poggi R., Brandes A.A. Relapsed glioblastoma: treatment strategies for initial and subsequent recurrences. Curr Treat Options Oncol 2016;17(9):49. DOI: 10.1007/s11864-016-0422-4.
7. Gorlia T., Stupp R., Brandes A.A. et al. New prognostic factors and calculators for outcome prediction in patients with recurrent glioblastoma: a pooled analysis of EORTC Brain Tumour Group Phase I and II clinical trials. Eur J Cancer 2012;48(8):1176–84. DOI: 10.1016/j.ejca.2012.02.004.
8. Stupp R., Taillibert S., Kanner A. et al. Effect of tumor-treating fields plus maintenance temozolomide vs maintenance temozolomide alone on survival in patients with glioblastoma: a randomized clinical trial. JAMA 2017;318(23):2306–16. DOI: 10.1001/jama.2017.18718.
9. McLendon R., Friedman A., Bigner D. et al. Comprehensive genomic characterization defines human glioblastoma genes and core pathways. Nature 2008;455(7216):1061–8. DOI: 10.1038/nature07385.
10. Verhaak R.G.W., Hoadley K.A., Purdom E. et al. Integrated genomic analysis identifies clinically relevant subtypes of glioblastoma characterized by abnormalities in PDGFRA, IDH1, EGFR, and NF1. Cancer Cell 2010;17(1):98–110. DOI: 10.1016/j.ccr.2009.12.020.
11. Patel A.P., Tirosh I., Trombetta J.J. et al. Single-cell RNA-seq highlights intratumoral heterogeneity in primary glioblastoma. Science 2014;344(6190):1396–1401. DOI: 10.1126/science.1254257.

12. Korshunov A., Golanov A., Sycheva R. Immunohistochemical markers for prognosis of cerebral glioblastomas. *J Neurooncol* 2002;58(3):217–36. DOI: 10.1023/a:1016218117251.
13. Scorsetti M., Navarria P., Pessina F., Ascolese A.M. Multimodality therapy approaches, local and systemic treatment, compared with chemotherapy alone in recurrent glioblastoma. *BMC Cancer* 2015;15:486. DOI: 10.1186/s12885-015-1488-2.
14. Wei W., Shin Y.S., Xue M. et al. Single-cell phosphoproteomics resolves adaptive signaling dynamics and informs targeted combination therapy in glioblastoma. *Cancer Cell* 2016;29(4):563–73. DOI: 10.1016/j.ccell.2016.03.012.
15. Qazi M.A., Vora P., Venugopal C. et al. Intratumoral heterogeneity: pathways to treatment resistance and relapse in human glioblastoma. *Ann Oncol* 2017;28(7):1448–56. DOI: 10.1093/annonc/mdx169.
16. Ставровская А.А., Шушанов С.С., Рыбалкина Е.Ю. Проблемы устойчивости глиобластом к лекарственной терапии. Обзор. *Биохимия* 2016;81(2):179–90. [Stavrovskaya A.A., Rusanov S.S., Rybalkina E.Yu. Problems of glioblastoma resistance to drug therapy. Review. *Biokhimiya = Biochemistry* 2016;81(2):179–90. (In Russ.)].
17. Воронина Е.И., Агеева Т.А., Рыжова М.В. Особенности микроокружения и возможности иммунотерапии злокачественных глиальных опухолей. Клиническая и экспериментальная морфология 2020;9(2):5–10. [Voroni-na E.I., Ageeva T.A., Ryzhova M.V. Features of the microenvironment and possibilities of immunotherapy of malignant glial tumors. *Klinicheskaya i eksperimentalnaya morfologiya = Clinical and Experimental Morphology* 2020;9(2):5–10. DOI: 10.31088/CEM2020.9.2.5-10. (In Russ.)].
18. Broekman M.L., Maas S.L.N., Abels E.R. et al. Multidimensional communication in the microenviroms of glioblastoma. *Nat Rev Neurol* 2018;14(8):482–95. DOI: 10.1038/s41582-018-0025-8.
19. Jhaveri N., Chen T.C., Hofman F.M. Tumor vasculature and glioma stem cells: contributions to glioma progression. *Cancer Lett* 2016;380(2):545–51. DOI: 10.1016/j.canlet.2014.12.028.
20. See A.P., Parker J.J., Waziri A. The role of regulatory T cells and microglia in glioblastoma associated immunosuppression. *J Neurooncol* 2015;123(3):405–12. DOI: 10.1007/s11060-015-1849-3.
21. Roesch S., Rapp C., Dettling S., Herold-Mende C. When immune cells turn bad-tumor-associated microglia/macrophages in glioma. *Int J Mol Sci* 2018;19(2):E436. DOI: 10.3390/ijms19020436.
22. Okolie O., Bago J.R., Schmid R.S. et al. Reactive astrocytes potentiate tumor aggressiveness in a murine glioma resection and recurrence model. *Neuro Oncol* 2016;18(12):1622–33. DOI: 10.1093/neuonc/now117.
23. Pencheva N., de Gooijer M.C., Vis D.J. et al. Identification of a druggable pathway controlling glioblastoma invasiveness. *Cell Rep* 2017;20(1):48–60. DOI: 10.1016/j.celrep.2017.06.036.
24. Seano G. Targeting the perivascular niche in brain tumors. *Curr Opin Oncol* 2018;30(1):54–60. DOI: 10.1097/CCO.0000000000000417.
25. De Vleeschouwer S., Bergers G. Glioblastoma to target the tumor cell or the microenvironment? In: De Vleeschouwer S., editor. *Glioblastoma*. Codon Publications, Brisbane, Australia, 2017. Chapter 16. Pp. 315–40. DOI: 10.15586/codon.glioblastoma.2017.ch16.
26. Da Ros M., De Gregorio V., Iorio A.L. et al. Glioblastoma chemoresistance: the double play by microenvironment and blood-brain barrier. *Int J Mol Sci* 2018;19(10):2879. DOI: 10.3390/ijms19102879.
27. Lathia J.D., Mack S.C., Mulkearns-Hubert E.E. et al. Cancer stem cells in glioblastoma. *Genes Dev* 2015;29(12):1203–17. DOI: 10.1101/gad.261982.115.
28. Hadjipanayis C.G., Van Meir E.G. Tumor initiating cells in malignant gliomas: biology and implications for therapy. *J Mol Med (Berl)* 2009;87(4):363–74. DOI: 10.1007/s00109-009-0440-9.
29. Osuka S., Van Meir E.G. Overcoming therapeutic resistance in glioblastoma: the way forward. *J Clin Invest* 2017;127(2):415–26. DOI: 10.1172/JCI89587.
30. Sabit H., Nakada M., Furuta T. et al. Characterizing invading glioma cells based on IDH1-R132H and Ki-67 immunofluorescence. *Brain Tumor Pathol* 2014;31(4):242–46. DOI: 10.1007/s10014-013-0172-y.
31. Scherer H.J. Structural development in gliomas. *Am J Cancer* 1938;34(3):333–51.
32. Munthe S., Petterson S.A., Dahlrot R.H. et al. Glioma Cells in the Tumor Periphery Have a Stem Cell Phenotype. *PLoS One* 2016;11(5). DOI: 10.1371/journal.pone.0155106.
33. Ziegler D.S., Kung A.L., Kieran M.W. Anti-apoptosis mechanisms in malignant gliomas. *J Clin Oncol* 2008;26(3):493–500. DOI: 10.1200/JCO.2007.13.9717.
34. Ceccarelli M., Barthel F.P., Malta T.M. et al. Molecular profiling reveals biologically discrete subsets and pathways of progression in diffuse glioma. *Cell* 2016;164(3):550–63. DOI: 10.1016/j.cell.2015.12.028.
35. Suvà M.L., Rheinbay E., Gillespie S.M. et al. Reconstructing and reprogramming the tumor-propagating potential of glioblastoma stem-like cells. *Cell* 2014;157(3):580–94. DOI: 10.1016/j.cell.2014.02.030.
36. Mao P., Joshi K., Li J. et al. Mesenchymal glioma stem cells are maintained by activated glycolytic metabolism involving aldehyde dehydrogenase 1A3. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013;110(21):8644–49. DOI: 10.1073/pnas.1221478110.
37. Kathagen A., Schulte A., Balcke G. et al. Hypoxia and oxygenation induce a metabolic switch between pentose phosphate pathway and glycolysis in glioma stem-like cells. *Acta Neuropathol* 2013;126(5):763–80. DOI: 10.1007/s00401-013-1173-y.
38. Vlashi E., Lagadee C., Vergnes L. et al. Metabolic state of glioma stem cells and nontumorigenic cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108(38):16062–7. DOI: 10.1073/pnas.1106704108.
39. Kim H., Siyuan Zheng S., Amini S.S. et al. Whole-genome and multisector exome sequencing of primary and post-treatment glioblastoma reveals patterns of tumor evolution. *Genome Res* 2015;25(3):316–27. DOI: 10.1101/gr.180612.114.
40. Wang J., Cazzato E., Ladewig E. et al. Clonal evolution of glioblastoma under therapy. *Nat Genet* 2016;48(7):768–76. DOI: 10.1038/ng.3590.
41. Bouffet E., Larouche V., Campbell B.B. et al. Immune checkpoint inhibition for hypermutant glioblastoma multiforme resulting from germline biallelic mismatch repair deficiency. *J Clin Oncol* 2016;34(19):2206–11. DOI: 10.1200/JCO.2016.66.6552.
42. Chiocca E.A., Blair D., Mufson R.A. Oncolytic viruses targeting tumor stem cells. *Cancer Res* 2014;74(13):3396–8. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-0290.
43. Post D.E., Devi N.S., Li Z. et al. Cancer therapy with a replicating oncolytic adenovirus targeting the hypoxic microenvironment of tumors. *Clin Cancer Res* 2004;10(24):8603–12. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-04-1432.
44. Post D.E., Sandberg E.M., Kyle M.M. et al. Targeted cancer gene therapy using a hypoxia inducible factor dependent oncolytic adenovirus armed with interleukin-4. *Cancer Res* 2007;67(14):6872–81. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-3244.
45. Hitchcock S.A. Blood-brain barrier permeability considerations for CNS-targeted compound library design. *Curr Opin Chem Biol* 2008;12(3):318–23. DOI: 10.1016/j.cbpa.2008.03.019.
46. Pardridge W.M. Blood-brain barrier delivery. *Drug Discov Today* 2007;12(1–2):54–61. DOI: 10.1016/j.drudis.2006.10.013.
47. Weiss N., Miller F., Cazaubon S., Couraud P.O. The blood-brain barrier in brain homeostasis and neurological diseases. *Biochim Biophys Acta* 2009;1788(4):842–57. DOI: 10.1016/j.bbamem.2008.10.022.
48. Chen L., Li X., Liu L. et al. Erastin sensitizes glioblastoma cells to temozolomide by restraining xCT and cystathionine-γ-lyase function. *Oncol Rep*

- 2015;33(3):1465–74.
DOI: 10.3892/or.2015.3712.
49. Watkins S., Robel S., Kimbrough I.F. et al. Disruption of astrocyte-vascular coupling and the blood-brain barrier by invading glioma cells. *Nat Commun* 2014;5:4196. DOI: 10.1038/ncomms5196.
 50. Wen L., Tan Y., Dai S. et al. VEGF-mediated tight junctions pathological fenestration enhances doxorubicin-loaded glycolipid-like nanoparticles traversing BBB for glioblastoma-targeting therapy. *Drug Deliv* 2017;24(1):1843–55. DOI: 10.1080/10717544.2017.1386731.
 51. Shannon R.J., Carpenter K.L., Guilfoyle M.R. et al. Cerebral microdialysis in clinical studies of drugs: Pharmacokinetic applications. *J Pharmacokinet Pharmacodyn* 2013;40(3):343–58. DOI: 10.1007/s10928-013-9306-4.
 52. Liu S.J., Yang T.C., Yang S.T. et al. Biodegradable hybrid-structured nanofibrous membrane supported chemoprotective gene therapy enhances chemotherapy tolerance and efficacy in malignant glioma rats. *Artif Cells Nanomed Biotechnol* 2018;46(sup2):515–26. DOI: 10.1080/21691401.2018.1460374.
 53. Pompe R.S., von Bueren A.O., Mynarek M. et al. Intraventricular methotrexate as part of primary therapy for children with infant and/or metastatic medulloblastoma: Feasibility, acute toxicity and evidence for efficacy. *Eur J Cancer* 2015;51(17):2634–42. DOI: 10.1016/j.ejca.2015.08.009.
 54. Thomas E., Colombeau L., Gries M. et al. Ultrasmall AGuIX theranostic nanoparticles for vascular-targeted interstitial photodynamic therapy of glioblastoma. *Int J Nanomedicine* 2017;12:7075–88. DOI: 10.2147/IJN.S141559.
 55. Nafee N., Gouda N. Nucleic Acids-based Nanotherapeutics crossing the blood brain barrier. *Curr. Gene Ther* 2017;17(2):154–69. DOI: 10.2174/1566523217666170510155803.
 56. Miller J.J., Wen P.Y. Emerging targeted therapies for glioma. *Expert Opin Emerg* Drugs 2016;21(4):441–52. DOI: 10.1080/14728214.2016.1257609.
 57. Sampson J.H., Heimberger A.B., Archer G.E. et al. Immunologic escape after prolonged progression-free survival with epidermal growth factor receptor variant III peptide vaccination in patients with newly diagnosed glioblastoma. *J Clin Oncol* 2010;28(31):4722–29. DOI: 10.1200/JCO.2010.28.6963.
 58. Medawar P.B. Immunity to homologous grafted skin; the fate of skin homografts transplanted to the brain, to subcutaneous tissue, and to the anterior chamber of the eye. *Br J Exp Pathol* 1948;29(1):58–69.
 59. Louveau A., Smirnov I., Keyes T.J. et al. Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels. *Nature* 2015;523(7560):337–41. DOI: 10.1038/nature14432.
 60. Greter M., Heppner F.L., Lemos M.P. et al. Dendritic cells permit immune invasion of the CNS in an animal model of multiple sclerosis. *Nat Med* 2005; 11(3):328–34. DOI: 10.1038/nm1197.

Вклад авторов

А.А. Митрофанов, Д.Р. Насхлеташвили, В.А. Алешин: концепция и дизайн исследования, написание текста статьи;
А.А. Митрофанов: сбор и обработка материала, статистическая обработка;
Д.М. Белов, А.Х. Бекашев, В.Б. Карахан, Н.В. Севян, Е.В. Прозоренко, К.Е. Рошина: редактирование текста статьи.

Authors' contributions

A.A. Mitrofanov, D.R. Naskhletashvili, V.A. Aleshin: the concept and design of the study, writing the text of the article;
A.A. Mitrofanov: collection and processing of material, statistical processing;
D.M. Belov, A.Kh. Bekyashev, V.B. Karakhan, N.V. Sevyan, E.V. Prozorenko, K.E. Roshchina: editing the text of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.А. Митрофанов / A.A. Mitrofanov: <https://orcid.org/0000-0002-4125-7342>
Д.Р. Насхлеташвили / D.R. Naskhletashvili: <https://orcid.org/0000-0002-4218-9652>
В.А. Алешин / V.A. Aleshin: <https://orcid.org/0000-0003-1850-5595>
Д.М. Белов / D.M. Belov: <https://orcid.org/0000-0003-1766-0032>
А.Х. Бекашев / A.Kh. Bekyashev: <https://orcid.org/0000-0002-4160-9598>
В.Б. Карахан / V.B. Karakhan: <https://orcid.org/0000-0001-6325-716X>
Н.В. Севян / N.V. Sevyan: <https://orcid.org/0000-0001-5841-7480>
Е.В. Прозоренко / E.V. Prozorenko: <https://orcid.org/0000-0001-8880-1758>
К.Е. Рошина / K.E. Roshchina: <https://orcid.org/0000-0002-6792-967X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 18.01.2021. **Принята к публикации:** 15.03.2021.

Article submitted: 18.01.2021. **Accepted for publication:** 15.03.2021.

DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-1-109-114



Применение Hedgehog-ингибитора при базальноклеточном раке кожи: клинический случай

Ш.И. Мусин^{1,2}, Н.А. Шарафутдинова¹, А.В. Султанбаев¹, С.В. Осокин^{1,2}, Б.А. Ибрагимов¹,
К.В. Меньшиков^{1,2}, Р.Т. Аюпов¹

¹ГБУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан; Россия, Республика Башкортостан, 450054 Уфа, просп. Октября, 73/1;

²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, Республика Башкортостан, 450008 Уфа, ул. Ленина, 3

Контакты: Шамиль Исмагилович Мусин musin_shamil@mail.ru

Введение. В структуре злокачественных новообразований базальноклеточный рак кожи (БКРК) занимает лидирующую позицию. На начальных стадиях БКРК основными методами лечения являются хирургический и лучевой. Однако примерно у 1,3 % пациентов БКРК может приобретать местно-распространенный или метастатический характер, и в этих случаях возможности локального лечения ограничены. Создание таргетных препаратов, таких как ингибиторы сигнального пути Hedgehog, открыло новые возможности для эффективного и безопасного лечения данной категории пациентов.

Цель работы – описать клинический случай системной терапии БКРК ингибитором сигнального пути Hedgehog. **Клиническое наблюдение.** Со слов пациента, опухоль на нижнем веке левого глаза возникла в 2000 г., за медицинской помощью не обращался. В 2011 г. обратился в онкологический диспансер, поставлен диагноз рака кожи нижнего века левого глаза T2bN0M0. От предложенного лечения пациент отказался. Повторно обратился только в июне 2017 г. уже с местно-распространенным процессом. Случай признан нерезектабельным. С 30.06.2017 по 04.09.2017 прошел курс дистанционной лучевой терапии по радикальной программе, с положительным эффектом. 01.07.2019 обратился с рецидивом опухоли глазничной области слева. С 16.07.2019 пациент начал прием препарата висмодегиб по 150 мг 1 раз в сутки. На фоне лечения проведена контрольная компьютерная томография 24.11.2019 и 11.03.2020; в сравнении с данными исследования от 09.07.2019 констатировано уменьшение объема опухоли соответственно на 78 и 82 %. Пациент по настоящее время продолжает прием висмодегиба.

Заключение. Клинический случай демонстрирует возможность успешного лечения местно-распространенного БКРК ингибитором сигнального пути Hedgehog.

Ключевые слова: базальноклеточный рак кожи, местно-распространенный рак кожи, ингибитор сигнального пути Hedgehog

Для цитирования: Мусин Ш.И., Шарафутдинова Н.А., Султанбаев А.В. Применение Hedgehog-ингибитора при базальноклеточном раке кожи: клинический случай. Опухоли головы и шеи 2021;11(1):109–14.

Hedgehog inhibitor in the treatment of basal cell skin cancer: case report

Sh.I. Musin^{1,2}, N.A. Sharafutdinova¹, A.V. Sultanbaev¹, S.V. Osokin^{1,2}, B.A. Ibragimov¹, K.V. Menshikov^{1,2}, R.T. Ayupov¹

¹Republican Clinical Oncological Dispensary, Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan; 73/1 Oktyabrya Ave., Ufa 450054, Bashkortostan, Russia;

²Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia; 3 Lenina St., Ufa 450008, Bashkortostan, Russia

Contacts: Shamil Ismagilovich Musin musin_shamil@mail.ru

Background. In the structure of malignant neoplasms, basal cell skin cancer (BCC) occupies a leading position. In the initial stages of a malignant neoplasm, the main treatments are local treatment methods, both surgical and radiation. However, in about 1.3 % of cases, BCC can become locally or metastatic in which local treatment methods

are limited. With the development of targeted drugs, such as the Hedgehog pathway inhibitor, the possibilities for effective and safe treatment of this category of patients have appeared.

The objective is to present the clinical case of treating a patient with BCC who is receiving systemic therapy with a Hedgehog signaling pathway inhibitor.

Case report. According to the patient, a tumor in the lower eyelid of the left eye appeared in 2000, did not seek medical help. In 2011, he applied to the clinic and was diagnosed with skin cancer of the lower eyelid of the left eye T2bN0M0. The patient refused the proposed treatment. Reapplied only in June 2017 already with a locally distributed process. The case is recognized as unresectable. From June 30, 2017 to September 4, 2017, he underwent a course of a radical program of radiotherapy, with a positive effect. 07/01/2019, he relapsed with a relapse of an orbital tumor on the left. From July 16, 2019, the patient began taking the drug wismodegib 150 mg once a day. Against the background of the treatment, control CT studies on 11/24/2019 and 11/03/2020 compared with CT data from 07/09/2019 reduced the volume of the tumor by 78 and 82 %. The patient currently continues to take wismodegib.

Conclusion. The clinical case demonstrates successful treatment of locally advanced basal cell skin cancer with a Hedgehog signaling pathway inhibitor.

Key words: basal cell skin cancer, locally advanced skin cancer, Hedgehog pathway inhibitor

For citation: Musin Sh.I., Sharafutdinova N.A., Sultanbaev A.V. et al. Hedgehog inhibitor in the treatment of basal cell skin cancer: case report. *Opukholi golovy i shei* = Head and Neck Tumors 2021;11(1):109–14. (In Russ.).

Введение

В структуре злокачественных новообразований рак кожи занимает лидирующее место [1]. Из его морфологических вариантов чаще встречается базальноклеточный рак кожи (БКРК), на долю которого приходится до 80 %. БКРК происходит из базального слоя эпителия. Он характеризуется медленным ростом, локальным распространением и редким метастазированием. БКРК диагностируют преимущественно у пациентов старше 50 лет, в особенности у тех, кто часто подвергался воздействию солнечной радиации. Из-за патогенетической связи с солнечным облучением он обычно развивается на открытых участках кожи, в первую очередь в области головы и шеи [2].

В большинстве случаев (до 90 %) возникновение БКРК обусловлено патологической активацией клеточного сигнального пути Sonic Hedgehog (SHh) вследствие спорадических или герминальных мутаций в генах *PTCH1*, *PTCH2*, *Smo* и гиперэкспрессии *GLI1*. Сигнальный путь Sonic Hedgehog является ключевым молекулярным регулятором онтогенеза млекопитающих. Сигнальный путь SHh играет важную роль во многих процессах эмбриогенеза и сохраняет свою активность в последующем, принимая участие в формировании органов и тканей, клеточной пролиферации и дифференцировке, развитии и поддержании фенотипа стволовых клеток. В 1996 г. в исследованиях синдрома Горлина—Гольца впервые была выявлена его связь с развитием рака. На сегодняшний день известно несколько молекулярных механизмов активации Нн-сигнального пути. Первый механизм ассоциирован с мутациями в различных генах опухолевой клетки (инактивирующие повреждения гена *PTCH1* или активирующие мутации гена *Smo*), кодирующих протеины Нн-каскада. Вследствие этого возникает лиганднезависимая активация Нн-сигналинга в опухолевой клетке, приводящая к избыточной транскрипции генов-мишеней. Вто-

рым механизмом является лигандзависимая стимуляция Нн-сигналинга, которая связана с избыточной экспрессией Нн-лиганда, что приводит к гиперстимуляции Нн-сигнального пути в клетках окружения, в результате чего в последних увеличивается экспрессия паракринных ростовых факторов. Этот механизм рассматривается как первичный при немутированных опухолевых субтипах [3, 4].

Основные методы лечения БКРК — хирургическое вмешательство и лучевая терапия [5, 6]. В большинстве случаев БКРК имеет благоприятный прогноз, хотя может прогрессировать. Для него характерно местное распространение и редкое метастазирование [7]. Особую сложность в лечении представляют местно-распространенные случаи БКРК, как правило после ранее проведенного радикального лечения. Возможность повторного использования локальных методов лечения ограничена, и/или в результате их применения образуются обширные изменения с грубыми функциональными и эстетическими нарушениями [6]. Создание лекарственных препаратов для лечения БКРК позволило избежать обширных и травматичных операций и открыло новые возможности лечения при исчерпании вариантов локального воздействия. Висмодегиб стал первым препаратом, блокирующим сигнальный путь SHh и продемонстрировавшим высокую эффективность и безопасность [8]. Блокировка передачи сигнала внутрь клетки происходит благодаря действию малой молекулы, которая селективно ингибирует протеин Smoothed, что препятствует неконтролируемому делению клеток. Частота объективного ответа, по данным исследования ERIVANCE, при метастатической форме БКРК составила 48,5 %, при местно-распространенной форме — 60,3 % [9]. В исследовании STEVIE частота объективного ответа при метастатической форме БКРК составила 37,9 %, при местно-распространенной форме — 66,7 % [10].

Цель данного сообщения — на клиническом примере продемонстрировать возможности применения ингибитора сигнального пути Hedgehog (висмодегиба) при местно-распространенном БКРК нижнего века.

Клиническое наблюдение

Пациент А., 72 лет. Считает себя больным с 2000-х годов, когда обратил внимание на образование кожи нижнего века левого глаза, но за медицинской помощью не обращался. В 2011 г. обратился в Республиканский клинический онкологический диспансер, по результатам биопсии диагностирован БКРК. На момент осмотра на нижнем веке левого глаза наблюдалась изъязвленная опухоль размерами 11×5 мм с разрушением хряща века и распространением на ее внутреннюю поверхность. Поставлен диагноз рака кожи нижнего века левого глаза T2N0M0. От предложенных специальных методов лечения пациент отказался. Повторно за медицинской помощью обратился только в июне 2017 г., когда в опухолевый процесс было полностью вовлечено левое глазное яблоко (зрение отсутствовало) с разрушением медиальной стенки орбиты и носовой кости и образованием соустья с полостью носа, у пациента был выраженный болевой синдром (5 баллов по шкале вербальной оценки). Со слов пациента, поводом для обращения стал именно болевой синдром, а отсутствие зрения на левом глазу его не беспокоило.

При компьютерной томографии (КТ) от 20.06.2017 визуализирована мягкотканная опухоль левой орбиты (размеры в аксиальной плоскости не менее 63×44 мм, вертикальный размер 42 мм, плотность $+52$ HU), с инфильтрацией структур орбиты (клетчатки, мышц),

деформацией глазного яблока, вовлечением зрительного нерва, лизисом медиальной стенки глазницы, распространением в ячейки решетчатой кости, частичным лизисом нижней стенки левой орбиты, инфильтрацией подкожной клетчатки окологлазничной области.

С 30.06.2017 по 04.09.2017 прошел курс дистанционной лучевой терапии по радикальной программе (СОД 66 Гр), с положительным эффектом. Далее находился под динамическим наблюдением.

Во время очередного контрольного осмотра 01.07.2019 клинически выявлена язвенная опухоль глазничной области слева размерами $4,5 \times 7,0$ см с распространением в скуловую область, разрушением глазного яблока, медиальной стенки орбиты и формированием соустья с носовой полостью размерами $1,0 \times 1,5$ см. Также пациент сообщил о возобновлении головных болей и болей в окологлазничной области (6 баллов по шкале вербальной оценки). При КТ от 09.07.2019 в сравнении с данными от 20.06.2017 констатируется увеличение объема опухоли на 61 % по RECIST 1.1 [11]: визуализирована мягкотканная опухоль левой орбиты размерами не менее $63 \times 56 \times 54$ мм (в 2017 г. $63 \times 44 \times 42$ мм), плотностью $+20...+50$ HU, с инфильтрацией структур орбиты (клетчатки, мышц — левое глазное яблоко не дифференцируется), вовлечением зрительного нерва, частичным неравномерным контактным остеоллизом стенок левой орбиты, распространением в ячейки решетчатой кости (в том числе и правые), левые отделы лобной пазухи и на кожу (с неровными контурами).

Решением консилиума пациенту рекомендована таргетная терапия препаратом висмодегиб в дозе 150 мг



Рис. 1. Фотография пациента (а) и компьютерная томография головы (б) до начала лечения

Fig. 1. Photos of the patient (a) and a computed tomography scan of the head (b) before treatment

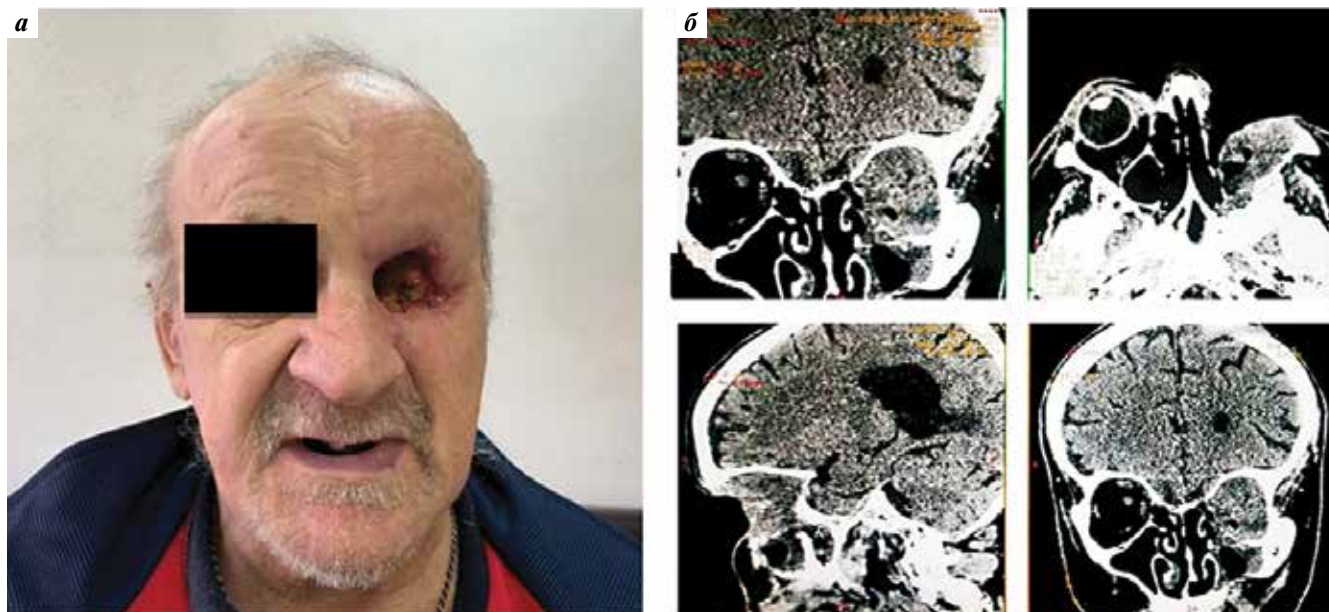


Рис. 2. Фотография пациента (а) и контрольная компьютерная томография головы (б) в ноябре 2019 г. (через 4 мес терапии висмодегибом)
Fig. 2. Photo of the patient (a) and control computed tomography scan of the head (б) in November 2019 (4 months of therapy with vismodegib)

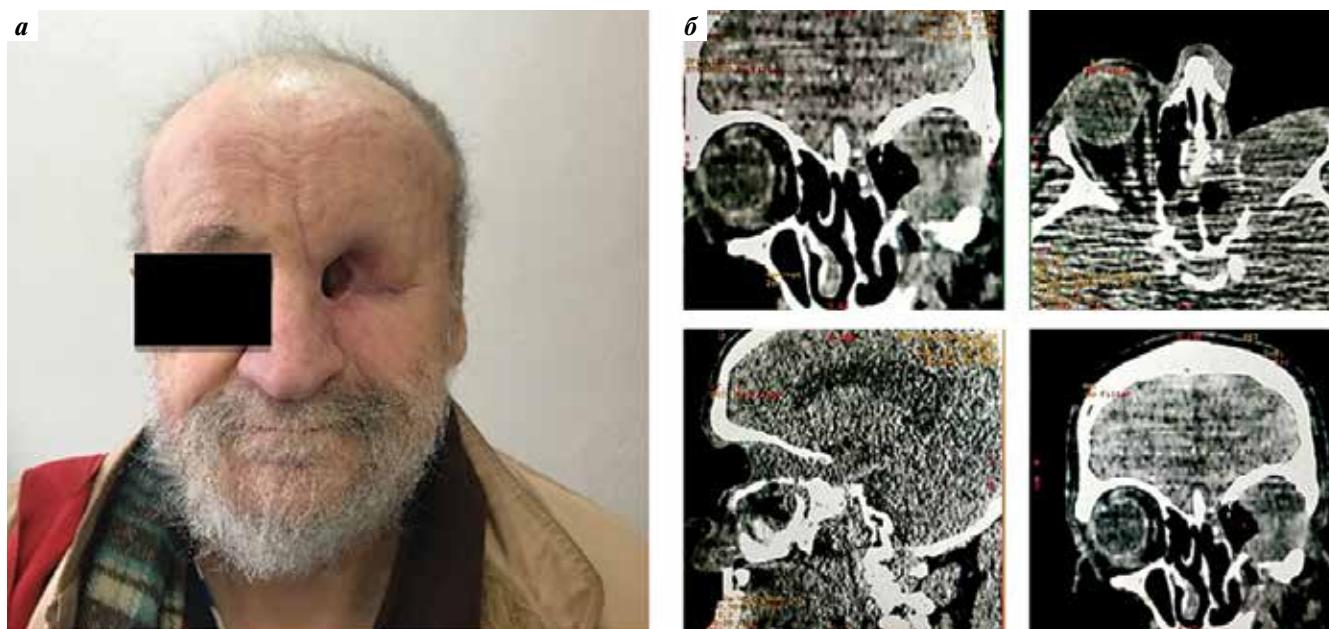


Рис. 3. Фотография пациента (а) и компьютерная томография (б) в марте 2020 г. (через 8 мес терапии висмодегибом)
Fig. 3. Photo of the patient (a) and computed tomography scan (б) in March 2020 (8 months of vismodegib therapy)

1 раз в сутки до прогрессирования или развития непереносимых токсических реакций. С 16.07.2019 пациент начал прием препарата в условиях амбулаторного отделения противоопухолевой лекарственной терапии Республиканского клинического онкологического диспансера Минздрава Республики Башкортостан.

По данным клинического осмотра от 24.11.2019 на фоне лечения опухоль глазничной области слева сократилась до 40×50 мм, исчезла инфильтрация окружающих

тканей. При КТ, проведенной 28.11.2019 на 64-срезовом аппарате GE LightSpeed VCT, в сравнении с данными от 09.07.2019 констатировано уменьшение размеров патологической зоны нижнего века, распространяющейся в левую орбиту, в придаточные пазухи, с $63 \times 56 \times 54$ до $48 \times 35 \times 50$ мм, уменьшение объема опухоли на 78 % по RECIST 1.1 [11]. Наблюдалась тенденция к некоторому повышению плотности структуры опухолевого компонента в полости орбиты (с $+12...+30$ до $+29...+44$ HU).

Визуализирована инфильтрация клетчатки самой орбиты без четкой дифференцировки левого глазного яблока как анатомической структуры. Глазодвигательные мышцы левой орбиты не дифференцировались, в толще патологической зоны определялись фрагменты зрительного нерва. Отмечена остеодеструкция, частичный остеолитизис с фрагментацией стенок левой орбиты (всех, кроме верхней).

Прием висмодегиба в дозе 150 мг был продолжен. Контрольный осмотр в марте 2020 года. При осмотре опухоль в глазничной области не определяется, полная эпителизация области глазницы, сохраняется дефект медиальной стенки орбиты 2×1 см. По данным ПЭТ-КТ от 28.03.2020 определяется неоднородная мягкотканная зона в левой орбите размерами $36 \times 27 \times 28$ мм, с высоким накоплением РФП SUV_{max} 13.0, без дифференцировки глазного яблока, глазодвигательных мышц, с остеолитическими изменениями стенок самой орбиты различной степени — уменьшение объема опухоли в срав-

нении от исходного объема по данным КТ от 09.07.2019 на 82 % по RECIST 1.1.

В настоящее время больной продолжает прием висмодегиба. Из нежелательных явлений у пациента в течение 3 нед приема препарата наблюдалось снижение аппетита. Со слов пациента, аппетит восстановился через 4 мес после начала приема препарата. Нарушений показателей общего и биохимического анализа крови за период приема препарата не выявлено.

Заключение

Основными методами радикального лечения БКРК являются хирургический и лучевой, однако при исчерпании их возможностей или наличии противопоказаний применение ингибиторов сигнального пути Hedgehog может рассматриваться как метод выбора терапии местно-распространенного БКРК, так как благоприятно влияет на прогноз и качество жизни пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2019. 235 с. [The status of cancer care for the population of Russia in 2018. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskii, G.V. Petrova. Moscow, 2019. 235 p. (In Russ.)].
2. Kim D.P., Kus K.J.B., Ruiz E. Hematol basal cell carcinoma review. Hematol Oncol Clin North Am 2019;33(1):13–24. DOI: 10.1016/j.hoc.2018.09.004.
3. Skoda A.M., Simovic D., Karin V. et al. The role of the Hedgehog signaling pathway in cancer: a comprehensive review. Bosn J Basic Med Sci 2018;18(1):8–20. DOI: 10.17305/bjbms.2018.2756.
4. Снарская Е.С., Полубояров А.А. Молекулярные механизмы развития базально-клеточной карциномы, ассоциированной с наследственными синдромами. Российский журнал кожных и венерических болезней 2014;(3):4–8. [Snarskaya E.S., Poluboyarov A.A. Molecular mechanisms of development of basal-cell carcinoma associated with hereditary syndromes. Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney = Russian Journal of Skin and Venereal Diseases 2014;(3):4–8. (In Russ.)].
5. Рак кожи базальноклеточный и плоскоклеточный. Клинические рекомендации Минздрава России. Доступно по: http://www.oncology.ru/association/clinical-guidelines/2018/rak-kozhi-bazalnokletochnyj-i-ploskokletochnyj_pr2018.pdf. [Basal cell and squamous cell skin cancer. Clinical guideline of the Ministry of Health of Russia. Available at: http://www.oncology.ru/association/clinical-guidelines/2018/rak-kozhi-bazalnokletochnyj-i-ploskokletochnyj_pr2018.pdf. (In Russ.)].
6. Tanese K. Diagnosis and management of basal cell carcinoma. Curr Treat Options Oncol 2019;20(2):13. DOI: 10.1007/s11864-019-0610-0.
7. Sekulic A., Mangold A.R., Northfelt D.W., LoRusso P.M. Advanced basal cell carcinoma of the skin: targeting the hedgehog pathway. Curr Opin Oncol 2013;24:218–23. DOI: 10.1097/CCO.0b013e32835ff438.
8. Meiss F., Andrlóvá H., Zeiser R. Vismodegib. Recent Results Cancer Res 2018;211:125–39. DOI: 10.1007/978-3-319-91442-8_9.
9. Sekulic A., Migden M.R., Basset-Seguin N. et al. Long-term safety and efficacy of vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: final update of the pivotal ERIVANCE BCC study. BMC Cancer 2017;17(1):332. DOI: 10.1186/s12885-017-3286-5.
10. Basset-Seguin N., Hauschild A., Grob J.J. et al. Vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma (STEVIE): a pre-planned interim analysis of an international, open-label trial. Lancet Oncol 2015;16(6):729–36. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)70198-1.
11. Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J. et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer 2009;45(2):228–47. DOI: 10.1016/j.ejca.2008.10.026.

Вклад авторов

Ш.И. Мусин: разработка концепции научной работы с внесением интеллектуального содержания, анализ клинического случая, написание статьи;

Н.А. Шарафутдинова, А.В. Султанбаев: анализ клинического случая, написание статьи;

С.В. Осокин: анализ клинического случая;

Б.А. Ибрагимов: анализ рентгенологических данных, написание статьи;

К.В. Меньшиков: разработка концепции научной работы с внесением интеллектуального содержания, написание статьи;

Р.Т. Аюпов: разработка концепции научной работы с внесением интеллектуального содержания.

Authors' contributions

Sh.I. Musin: development of the concept of scientific work, introduction of intellectual content, analysis of a clinical case, article writing;

N.A. Sharafutdinova, A.V. Sultanbaev: analysis of a clinical case, article writing;

S.V. Osokin: analysis of a clinical case;

B.A. Ibragimov: analysis of radiological data, article writing;

K.V. Menshikov: development of the concept of scientific work, introduction of intellectual content, article writing;

R.T. Ayupov: development of the concept of scientific work, introduction of intellectual content.

ORCID авторов / ORCID of authors

Ш.И. Мусин / Sh.I. Musin: <https://orcid.org/0000-0003-1185-977X>

Н.А. Шарафутдинова / N.A. Sharafutdinova: <https://orcid.org/0000-0002-9174-4026>

А.В. Султанбаев / A.V. Sultanbaev: <https://orcid.org/0000-0003-0996-5995>

С.В. Осокин / S.V. Osokin: <https://orcid.org/0000-0003-4639-962X>

Б.А. Ибрагимов / B.A. Ibragimov: <https://orcid.org/0000-0002-4586-7375>

К.В. Меньшиков / K.V. Menshikov: <https://orcid.org/0000-0003-3734-2779>

Р.Т. Аюпов / R.T. Ayupov: <https://orcid.org/0000-0002-6769-7194>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

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

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

Статья поступила: 24.12.2020. **Принята к публикации:** 09.02.2021.

Article submitted: 24.12.2020. **Accepted for publication:** 09.02.2021.

DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-1-115-121



Метастазы папиллярного йодрезистентного рака щитовидной железы в окологлоточном лимфатическом узле: клинический случай

Н.А. Огнерубов¹, Т.С. Антипова²

¹ФГБОУ ВО «Тамбовский государственный университет им. Г.Р. Державина»; Россия, 392000 Тамбов, ул. Советская, 93;

²ООО «ПЭТ-Технологии», Центр ядерной медицины; Россия, 392000 Тамбов, ул. Московская, 29

Контакты: Николай Алексеевич Огнерубов ognerubov_n.a@mail.ru

Введение. Папиллярный рак щитовидной железы (РЩЖ) чаще всего метастазирует в центральные и боковые лимфатические узлы (ЛУ) шеи. Метастазы в заглоточные и окологлоточные ЛУ встречаются редко. Их наличие свидетельствует об агрессивном течении РЩЖ.

Цель работы – описать редкий случай метастазирования папиллярного йодрезистентного РЩЖ в окологлоточный ЛУ.

Клинический случай. Пациентке К., 40 лет, в апреле 2015 г. выполнена тиреоидэктомия по поводу РЩЖ. При гистологическом исследовании верифицирован папиллярный РЩЖ с прорастанием сквозь капсулу и врастанием в окружающую клетчатку и мышцы. В отдельно присланном ЛУ обнаружены метастазы того же рака. Через 1 год выявлены регионарные метастазы в боковых ЛУ шеи. Проведена радиойодтерапия (активность ¹³¹I 4,5 Гбк), затем фасциально-фулярное иссечение клетчатки шеи справа по щитовидному типу. При морфологическом исследовании верифицировано наличие метастазов папиллярного РЩЖ в 4 ЛУ. В январе 2018 г. по данным позитронной эмиссионной томографии выявлены метастазы в паратрахеальных ЛУ. Выполнена центральная шейная лимфодиссекция. Согласно гистологическому заключению, в жировой клетчатке и ЛУ присутствовали множественные метастазы папиллярного РЩЖ. В октябре того же года проведена повторная радиойодтерапия (активностью ¹³¹I 3,0 Гбк). Наблюдался рост уровня тиреоглобулина. В июне 2020 г. при повторной позитронной эмиссионной томографии обнаружен одиночный метастаз в окологлоточном ЛУ. Ввиду небольшого размера метастаза и отсутствия признаков прогрессирования пациентке предложено динамическое наблюдение и гормонотерапия.

Заключение. Метастатическое поражение окологлоточных ЛУ встречается редко, особенно при йодрезистентном РЩЖ. Они могут быть выявлены как при постановке первичного диагноза, так и по окончании лечения, в процессе динамического наблюдения, а также как единственное проявление РЩЖ, это необходимо учитывать при дифференциальной диагностике.

Ключевые слова: рак щитовидной железы, папиллярный вариант, окологлоточные лимфатические узлы, метастазы, позитронная эмиссионная томография

Для цитирования: Огнерубов Н.А., Антипова Т.С. Метастазы папиллярного йодрезистентного рака щитовидной железы в окологлоточном лимфатическом узле: клинический случай. Опухоли головы и шеи 2021;11(1):115–121.

Metastases of papillary radioiodine-refractory thyroid cancer in the parapharyngeal lymph node: clinical case

N.A. Ognerubov¹, T.S. Antipova²

¹G.R. Derzhavin Tambov State University; 93 Sovetskaya St., Tambov 392000, Russia;

²PET-Technology, Center for Nuclear Medicine; 29 Moskovskaya St., Tambov 392000, Russia

Contacts: Nikolay Alekseevich Ognerubov ognerubov_n.a@mail.ru

Introduction. Papillary thyroid cancer (PTC) usually metastasizes into the central and lateral lymph nodes (LNs) of the neck. Metastases into the retropharyngeal and parapharyngeal LNs are rare. Their presence attests to aggressive PTC.

The study objective is to describe a rare case of metastases of papillary radioiodine-refractory PTC into the parapharyngeal LN.

Clinical case. In 2015, female patient K., 40 years old, underwent thyroidectomy due to PTC. Histological examination verified papillary PTC with growth through the capsule and ingrowth into the surrounding tissues and muscles. In a separately admitted LN, metastases of the same cancer were observed. One year later, regional metastases in the lateral neck LNs were detected. Radioiodine therapy (activity ^{131}I 4.5 GBq) was performed followed by fascial circular section of the neck tissues on the right per thyroid type. Morphological examination verified presence of papillary PTC metastases in 4 LNs. In January of 2018, positron emission tomography showed metastases in the paratracheal LNs. Central neck lymph node dissection was performed. Per histological conclusion, fat tissue and LN contained multiple metastases of papillary PTC. In October of the same year, repeat radioiodine therapy (activity ^{131}I 3.0 GBq) was performed. Thyroglobulin levels increased. In June of 2020, repeat positron emission tomography showed a single metastasis in the parapharyngeal LN. Due to small size of the metastasis and absence of signs of progression, dynamic follow-up and hormone therapy were suggested to the patient.

Conclusion. Metastatic involvement of parapharyngeal LNs is rare, especially in radioiodine-refractory PTC. They can be detected both during primary diagnosis and after the treatment during dynamic follow-up, as well as a single manifestation of PTC, which should be taken into account during differential diagnosis.

Key words: thyroid cancer, papillary type, parapharyngeal lymph nodes, metastases, positron emission tomography

For citation: Ognerubov N.A., Antipova T.S. Metastases of papillary radioiodine-refractory thyroid cancer in the parapharyngeal lymph node: clinical case. Oukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2021;11(1):115–21. (In Russ.).

Введение

Среди злокачественных опухолей щитовидной железы папиллярный рак является наиболее распространенным. На его долю приходится 70–80 %. Для него характерен медленный рост и благоприятный прогноз, тем не менее возможен и агрессивный рост с инфильтрацией окружающих тканей. Метастазирование при раке щитовидной железы в первую очередь происходит в центральные и боковые лимфатические узлы шеи [1, 2]. Поражение заглоточных и окологлоточных лимфатических узлов при дифференцированном раке щитовидной железы наблюдается крайне редко [1–10]. Наличие метастазов свидетельствует об агрессивном течении заболевания.

Мы представляем случай метастазирования в окологлоточный лимфоузел при папиллярном раке щитовидной железы, резистентном к йоду.

Клиническое наблюдение

Больная К., 40 лет. Считает себя больной на протяжении 3 мес, когда сама обнаружила опухоль на передней поверхности шеи. Обратилась в областной онкодиспансер. Произведена тонкоигольная аспирационная биопсия. При цитологическом исследовании — папиллярный рак. По данным ультразвукового исследования (УЗИ) органов шеи, рентгеновской компьютерной томографии (КТ) грудной клетки и брюшной полости признаков очаговой патологии не выявлено. 20.04.2015 г. выполнена операция в объеме тиреоидэктомии. При гистологическом исследовании обнаружен папиллярный рак щитовидной железы с прорастанием капсулы и врастанием в окружающую клетчатку и мышцы. В отдельно присланном лимфоузле выявлены метастазы аналогичного рака. Установлен окончательный диагноз: «Рак щитовидной железы, стадия Т3N1M0».

В декабре 2015 г. пациентка заметила появление опухоли на боковой поверхности шеи справа. При тиреоцинтиграфии с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетатом определяется накопление радиофармпрепарата в верхних, средних и нижних яремных лимфоузлах с обеих сторон и в ложе щитовидной железы. По данным спиральной КТ органов грудной клетки очаговых и инфильтративных изменений в легких не выявлено. При цитологическом исследовании пунктата из опухоли обнаружены метастазы папиллярного рака в лимфатический узел. По поводу метастатического поражения лимфатических узлов шеи справа после тиреоидэктомии пациентка была проконсультирована в Российском научном центре рентгенорадиологии, где ей была проведена радиоiodотерапия в радикальном режиме (активность ^{131}I 4,5 ГБк).

Через месяц после радиоiodотерапии выполнена операция в объеме фасциально-фулярного иссечения клетчатки шеи справа по щитовидному варианту. При гистологическом исследовании выявлены метастазы папиллярного рака щитовидной железы в 4 лимфатических узла. Назначена гормонотерапия L-тироксина.

При динамическом наблюдении в январе 2018 г. установлен регионарный возврат заболевания в виде метастазов в паратрахеальные лимфатические узлы. По данным позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с КТ (ПЭТ/КТ) ниже ложа щитовидной железы, справа, паратрахеально выявлено сливное узловое образование размером 10×17 мм с повышенной метаболической активностью 18-фтордезоксиглюкозы, $\text{SUV}_{\text{max}} 7,0$ (рис. 1).

Через 3 мес, в апреле 2018 г., больной выполнена центральная шейная лимфодиссекция. При гистологическом исследовании в жировой клетчатке и лимфатических узлах выявлены множественные метастазы папиллярного рака щитовидной железы.

В октябре пациентка консультирована в Российском научном центре рентгенорадиологии. При спиральной КТ

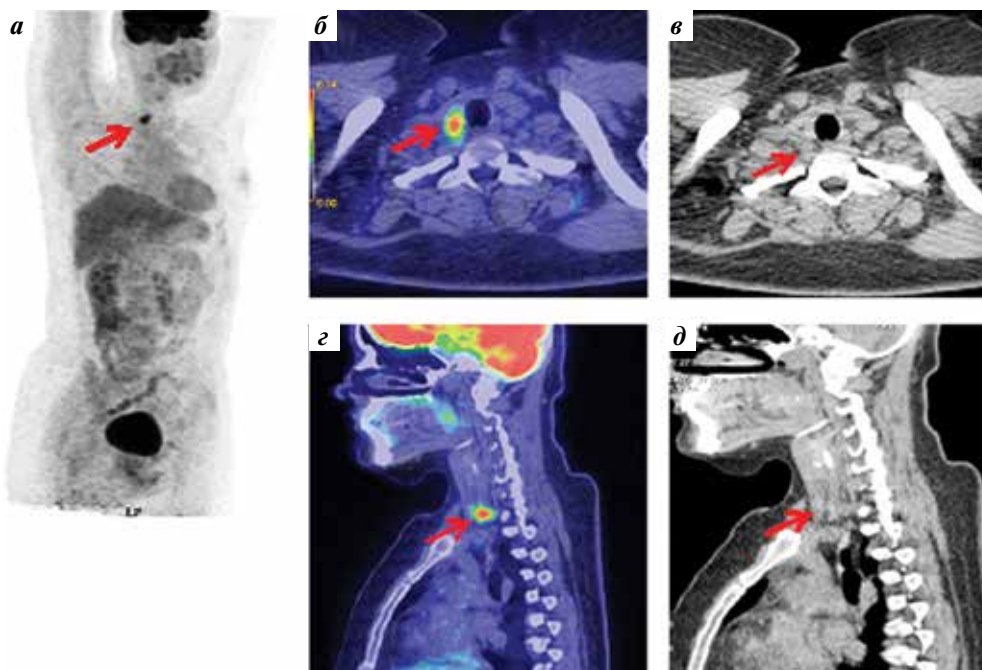


Рис. 1. Позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией: а — проекция максимальной интенсивности (MIP) во фронтальной проекции; б, в — аксиальные срезы; г, д — сагиттальные срезы. Справа паратрахеально чуть ниже ложа щитовидной железы определяется сливное узловое образование размерами до 10×17 мм с повышенным накоплением 18-фтордезоксиглюкозы (SUV_{max} 7,0)

Fig. 1. Positron emission tomography with computed tomography: а — maximal intensity projection (MIP) in the frontal plane; б, в — axial sections; г, д — sagittal sections. Paratracheally on the right a bit lower than the thyroid floor solid nodal mass 10 × 17 mm with increased accumulation of 18-fluorodeoxyglucose is observed (SUV_{max} 7.0)

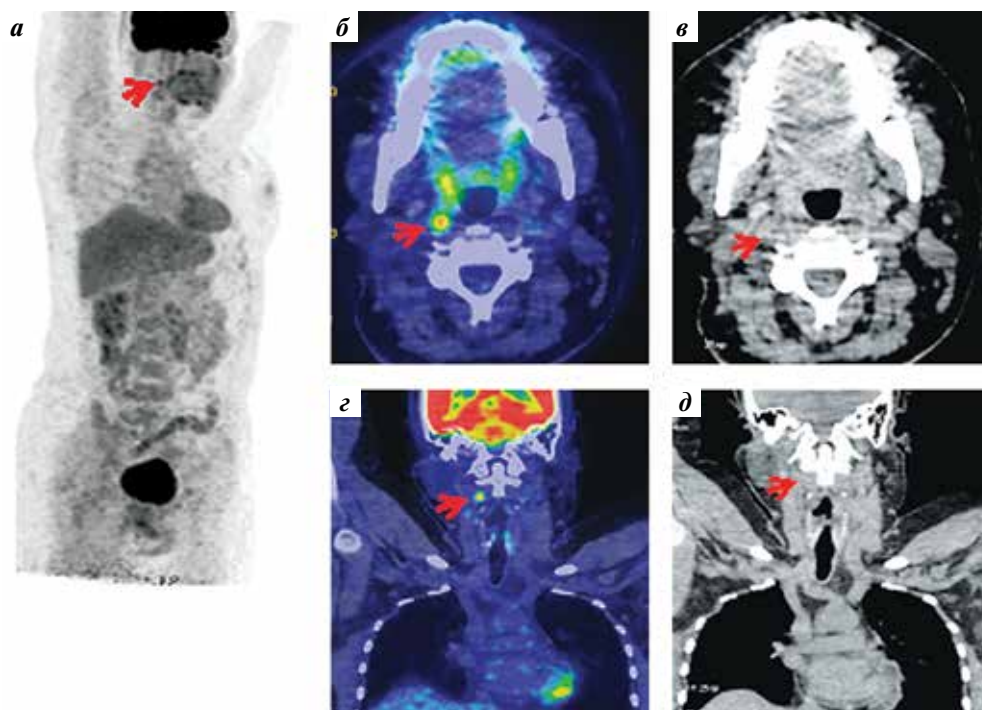


Рис. 2. Позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией: а — проекция максимальной интенсивности (MIP) во фронтальной проекции; б, в — аксиальные срезы; г, д — фронтальные срезы. Очаг повышенного накопления радиофармпрепарата в парафарингеальном пространстве справа размером до 10 мм (SUV_{max} 4,12)

Fig. 2. Positron emission tomography with computed tomography: а — maximal intensity projection (MIP) in the frontal plane; б, в — axial sections; г, д — frontal sections. Lesion with increased accumulation of radiopharmaceutical agent in the parapharyngeal space on the right, 10 mm in size (SUV_{max} 4.12)

органов грудной клетки обнаружено, что очаговые и инфильтративные тени отсутствуют. При УЗИ шеи — область ложа щитовидной железы без особенностей. Патологически измененных регионарных лимфатических узлов не выявлено. Показано повторное проведение радиойодтерапии. 24.10.2018 выполнена радиойодтерапия в режиме радикального лечения злокачественных опухолей активностью ^{131}I 3,0 ГБк. Пациентка продолжала получать гормональную терапию.

В июне 2020 г. в процессе динамического наблюдения отмечался рост уровня тиреоглобулина до 92 нг/мл. Это послужило основанием для проведения ПЭТ/КТ, по результатам которой отмечено появление очага повышенной фиксации радиофармпрепарата в парафарингеальном пространстве справа размером до 10 мм, SUV_{max} 4,12 (рис. 2).

В представленном нами случае метастаз в окологлоточный лимфатический узел появился через 62 мес после первичного хирургического лечения папиллярного рака щитовидной железы. В процессе наблюдения у пациентки были предшествующие метастазы в боковые и центральные лимфатические узлы шеи, по поводу чего выполнялись лимфодиссекция и два курса радиойодтерапии. С момента последней терапии прошло 20 месяцев, что свидетельствует о развитии йодрезистентности. Процесс протекал бессимптомно, отмечалось лишь нарастание уровня тиреоглобулина. Диагноз поставлен на основании результатов ПЭТ/КТ.

Учитывая размер метастатического узла до 10 мм и отсутствие других признаков проявления болезни, была принята тактика динамического наблюдения с продолжением гормонотерапии.

Обсуждение

Папиллярный рак является наиболее распространенным среди опухолей щитовидной железы. Метастазирование в лимфатические узлы на этапе диагностики наблюдается в 40–80 % случаев [11–15]. В небольших и единичных сообщениях о частоте метастазирования в заглоточные и окологлоточные лимфатические узлы при дифференцированном раке щитовидной железы частота оценивается в 0,43–5 % [4–7, 16–18]. Их наличие свидетельствует об агрессивном течении заболевания.

В доступной литературе до 2011 г. было опубликовано только 39 сообщений о случаях гистологически подтвержденных метастазов в заглоточные и окологлоточные лимфатические узлы [2].

R. Kholmatov и соавт. в 2017 г. в своей работе приводят обзор литературы по заглоточному и окологлоточному метастазированию при дифференцированном раке щитовидной железы у 35 больных [20].

Максимальное количество случаев по опыту лечения ретрофарингеальных метастазов при дифференцированном раке щитовидной железы опубликовала

группа авторов из отделения опухолей головы и шеи онкологического центра Memorial Sloan Kettering Cancer Center в 2019 г. Под их наблюдением находились 65 пациентов с метастазами за период с января 1999 г. по июнь 2018 г., средний возраст которых составил 42 года. У 82 % пациентов метастазы в заглоточные лимфоузлы были проявлением рецидивирующего течения рака щитовидной железы. При этом у многих пациентов одновременно наблюдались отдаленные метастазы, что снижало показатели 5- и 10-летней выживаемости до 71,7 и 61,9 % соответственно. Хирургические вмешательства были выполнены 42 % больных, 20 % проводилась радиойодтерапия, лучевое и системное лечение. Интересно, что 38 % пациентов с установленным диагнозом метастатического поражения при размере опухоли менее 1,5 см находились под динамическим наблюдением. Авторы приходят к выводу, что наличие метастазов в ретрофарингеальных лимфоузлах свидетельствует об агрессивном течении дифференцированных опухолей щитовидной железы [8].

У некоторых пациентов метастазы носят йодрезистентный характер после проведения радиойодтерапии [21].

Механизмы метастатического поражения указанных лимфатических узлов при дифференцированном раке щитовидной железы обусловлены, вероятнее всего, присутствием коллатеральных лимфодренажных путей при наличии обширного опухолевого узла с метастазами в лимфоузлы шеи [5, 22].

Некоторые авторы считают, что локализация первичного очага в верхнем полюсе доли щитовидной железы увеличивает риск метастазирования в окологлоточное пространство [8]. Этот факт, вероятнее всего, объясняется наличием лимфатического сосуда, соединяющего верхний полюс щитовидной железы с заглоточной лимфатической системой, который описал S. Moritani в 2016 г. Данный сосуд наблюдается в 20 % случаев [7]. Кроме того, в литературе имеются указания на лимфатические сосуды, связывающие заднюю поверхность щитовидной железы с заглоточным пространством [23].

Предшествующие лимфодиссекции по поводу метастазов в лимфоузлы шеи могут ретроградно изменить направление лимфооттока, что и приводит к метастазированию в ретро- и парафарингеальные лимфатические узлы, порой двусторонние.

Так, D.M. Hartl и соавт. (2015) в систематическом обзоре данных 92 пациентов сообщили, что 74 % больных с метастазами в заглоточные лимфоузлы имели предшествующие метастазы в боковые лимфатические узлы шеи, по поводу чего в 49 % случаев им выполнялась лимфодиссекция [25]. Аналогичные данные приводят и другие исследователи [1, 5, 6, 8, 21]. Ряд авторов указывают, что метастазированию в окологлоточные лимфоузлы в 100 % случаев предшествовала лимфодиссекция [5, 6, 8].

В представленном нами случае метастазированию в окологлоточный лимфатический узел предшествовали метастазы в центральные и боковые лимфоузлы шеи, по поводу чего больной выполнялись лимфодиссекции.

Метастазы в заглоточные и окологлоточные лимфатические узлы могут наблюдаться:

- как проявление рецидива после проведенного лечения;
- при occultном раке щитовидной железы;
- на этапе постановки первичного диагноза.

Частота указанных вариантов по данным N. Otsuki и соавт. (2019) составила 56; 44 и 0 % соответственно [1].

Метастазирование при occultном варианте рака щитовидной железы наблюдали некоторые исследователи [2, 4].

В ряде случаев метастазы в заглоточные лимфоузлы диагностируются одновременно с опухолью [2, 3, 5, 7, 18].

Чаще всего эти метастазы носят односторонний характер [2, 21]. Двустороннее поражение наблюдается в редких случаях [1, 2].

В литературе имеются указания на наличие определенных симптомов начального поражения ретрофарингеальных и парафарингеальных лимфатических узлов. К ним относятся: отек миндалин, храп, апноэ во сне, одышка [2, 3, 20, 26], дисфагия, синдром Горнера, охриплость голоса, боль [1, 7]. По данным S.T. Yu и соавт. (2019) клинические симптомы наблюдались в 33,3 % случаях [27].

У нашей пациентки отсутствовали какие-либо клинические проявления метастатического поражения окологлоточного лимфатического узла. Вероятнее всего, это было обусловлено небольшим размером опухоли.

Учитывая анатомическую особенность расположения заглоточных и окологлоточных лимфатических узлов, диагностика их поражения весьма затруднительна. Для этих целей используют КТ и магнитно-резонансную томографию [2, 8, 20, 26, 27]. Возможности УЗИ шеи с целью диагностики ограничены. В последние годы для этих целей стали применять гибридные технологии – ПЭТ/КТ [8].

В процессе динамического наблюдения большое значение имеет определение уровня тиреоглобулина, высокий уровень которого позволяет применять раз-

личные методы медицинской визуализации для исключения возврата заболевания. У нашей пациентки наблюдался рост тиреоглобулина, что и послужило основанием для проведения ПЭТ/КТ.

Хирургическое вмешательство при метастазах в окологлоточные и ретрофарингеальные лимфоузлы является наиболее эффективным методом лечения [6, 28, 29]. Для этого применяют трансцервикальный, трансоральный (при изолированных метастазах) и комбинированные хирургические доступы с рассечением нижней челюсти [1, 8, 20, 28, 29, 30].

В 2005 г. L. Giordano и соавт. описали минимально инвазивную видеоассистированную технику удаления метастазов [19]. Так, S.T. Yu и соавт. в 2019 г. сообщили о 6 пациентах с метастазами в окологлоточные лимфатические узлы, которым была выполнена операция по этой методике. Авторы считают, что этот метод является безопасным [27].

Недавно была внедрена трансоральная роботизированная хирургия для удаления метастазов в заглоточное пространство [24].

Заключение

Метастатическое поражение окологлоточных лимфатических узлов при дифференцированном раке щитовидной железы встречается редко. Следует также помнить о возможности метастазирования на этапе динамического наблюдения больных с папиллярным раком после хирургического вмешательства. Это необходимо учитывать при проведении дифференциальной диагностики. Наличие метастазов свидетельствует об агрессивном течении заболевания.

ПЭТ/КТ является современным высокоинформативным методом медицинской визуализации для диагностики указанных метастазов. Следует иметь в виду, что у трети больных возможно бессимптомное течение процесса.

Лечение такого контингента пациентов весьма сложное. Хирургическое вмешательство оправдано при больших и прогрессирующих метастазах. Возможно также проведение радиойодтерапии, дистанционной лучевой и системной терапии. Часть больных, при небольшом объеме опухолевой массы, подлежит динамическому наблюдению.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Otsuki N., Morita N., Furukawa T. et al. Functional and oncological outcomes after retropharyngeal node dissection for papillary thyroid carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2019;276(6):1809–14. DOI: 10.1007/s00405-019-05420-w.
2. Kainuma K., Kitoh R., Yoshimura H., Usami S. The first report of bilateral retropharyngeal lymph node metastasis from papillary thyroid carcinoma and review of the literature. *Acta Otolaryngol* 2011;131(12):1341–8. DOI: 10.3109/00016489.2011.607844.
3. Lombardi D., Nicolai P., Antonelli A.R. et al. Parapharyngeal lymph node metastasis: an unusual presentation of papillary thyroid carcinoma. *Head Neck* 2004; 26(2):190–6. DOI: 10.1002/hed.10341.
4. Otsuki N., Nishikawa T., Iwae S. et al. Retropharyngeal node metastasis from

- papillary thyroid carcinoma. *Head Neck* 2007;29(5):508–11.
DOI: 10.1002/hed.20536.
5. Togashi T., Sugitani I., Toda K. et al. Surgical management of retropharyngeal nodes metastases from papillary thyroid carcinoma. *World J Surg* 2014;38(11):2831–7.
DOI: 10.1007/s00268-014-2707-8.
 6. Wang X.L., Xu Z.G., Wu Y.H. et al. Surgical management of parapharyngeal lymph node metastasis of thyroid carcinoma: a retrospective study of 25 patients. *Chin Med J (Engl)* 2012;125(20):3635–9. PMID: 23075716.
 7. Moritani S. Parapharyngeal metastasis of papillary thyroid carcinoma. *World J Surg* 2016;40(2):350–5.
DOI: 10.1007/s00268-015-3321-0.
 8. Harries V., McGill M., Tuttle R.M. et al. Management of Retropharyngeal Lymph Node Metastases in Differentiated Thyroid Carcinoma. *Thyroid* 2020;30(5):688–95.
DOI: 10.1089/thy.2019.0359.
 9. Thomas G., Pandey M., Jayasree K. et al. Parapharyngeal metastasis from papillary microcarcinoma of the thyroid: report of a case diagnosed by peroral fine needle aspiration. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2002;40(3):229–31.
DOI: 10.1054/bjom.2001.0754.
 10. Pang K.P., Goh C.H., Tan H.M. Parapharyngeal space tumours: an 18 year review. *J Laryngol Otol* 2002;116(3):170–5.
DOI: 10.1258/0022215021910447.
 11. Shaha A.R., Shah J.P., Loree T.R. Patterns of nodal and distant metastasis based on histologic varieties in differentiated carcinoma of the thyroid. *Am J Surg* 1996;172(6):692–4.
DOI: 10.1016/s0002-9610(96)00310-8.
 12. Mazzaferri E.L., Jhiang S.M. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 1994;97(5):418–28.
DOI: 10.1016/0002-9343(94)90321-2.
 13. Smith V.A., Sessions R.B., Lentsch E.J. Cervical lymph node metastasis and papillary thyroid carcinoma: does the compartment involved affect survival? Experience from the SEER database. *J Surg Oncol* 2012;106(4):357–62.
DOI: 10.1002/jso.23090.
 14. Thompson A.M., Turner R.M., Hayen A. et al. A preoperative nomogram for the prediction of ipsilateral central compartment lymph node metastases in papillary thyroid cancer. *Thyroid* 2014;24(4):675–82.
DOI: 10.1089/thy.2013.0224.
 15. Wada N., Duh Q.Y., Sugino K. et al. Lymph node metastasis from 259 papillary thyroid microcarcinomas: frequency, pattern of occurrence and recurrence, and optimal strategy for neck dissection. *Ann Surg* 2003;237(3):399–407.
DOI: 10.1097/01.SLA.0000055273.58908.19.
 16. McCormack K.R., Sheline G.E. Retropharyngeal spread of carcinoma of the thyroid. *Cancer* 1970;26(6):1366–9.
DOI: 10.1002/1097-0142(197012)26:6<1366::aid-cnrcr2820260627>3.0.co;2-v.
 17. Desuter G., Lonneux M., Plouin-Gaudon I. et al. Parapharyngeal metastases from thyroid cancer. *Eur J Surg Oncol* 2004;30(1):80–4.
DOI: 10.1016/j.ejso.2003.10.004.
 18. Qiu Z.L., Xu Y.H., Song H.J., Luo Q.Y. Localization and identification of parapharyngeal metastases from differentiated thyroid carcinoma by ¹³¹I-SPECT/CT. *Head Neck – J Sci Spec Head Neck* 2011;33(2):171–7.
DOI: 10.1002/hed.21416.
 19. Giordano L., Pilolli F., Toma S., Bussi M. Parapharyngeal metastases from thyroid cancer: surgical management of two cases with minimally-invasive video-assisted technique. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2015;35(4):289–92.
PMID: 26824217.
 20. Kholmatov R., Emejulu O., Murad F. et al. Locally advanced asymptomatic papillary thyroid cancer presenting with retropharyngeal lymph node metastasis symptoms. *Gland Surg* 2017;6(6): 733–7.
DOI: 10.21037/gs.2017.06.03.
 21. Harisankar C.N.B., Vijayabhaskar R. An Interesting Case of Retropharyngeal Lymph Nodal Metastases in a Case of Iodine-Refractory Thyroid Cancer. *Indian J Nucl Med* 2018;33(2):125–7.
DOI: 10.4103/ijnm.IJNM_151_17.
 22. Goyal N., Pakdaman M., Kamani D. et al. Mapping the distribution of nodal metastases in papillary thyroid carcinoma: Where exactly are the nodes? *Laryngoscope* 2017;127(8):1959–64.
DOI: 10.1002/lary.26495.
 23. Rouviere H., Tobias M.J. *Anatomy of the human lymphatic system: a compendium translated from the original (French)*. Ann Arbor, Michigan: Edwards Bros. Inc., 1938. 318 p.
DOI: 10.1002/bjs.18002710531.
 24. Lajud S.A., Aponte-Ortiz J.A., Garraton M., Giraldez L. A novel combined transoral and transcervical surgical approach for recurrent metastatic medullary thyroid cancer to the parapharyngeal space. *J Robot Surg* 2019.
DOI: 10.1007/s11701-019-00930-5.
 25. Hartl D.M., Leboulleux S., Velayoudom-Céphise F.L. et al. Management of retropharyngeal node metastases from thyroid carcinoma. *World J Surg* 2015;39(5):1274–81.
DOI: 10.1007/s00268-015-2947-2.
 26. Goepfert R.P., Liu C., Ryan W.R. Trans-oral robotic surgery and surgeon-performed trans-oral ultrasound for intraoperative location and excision of an isolated retropharyngeal lymph node metastasis of papillary thyroid carcinoma. *Am J Otolaryngol* 2015;36(5):710–4.
DOI: 10.1016/j.amjoto.2015.04.011.
 27. Yu S.T., Chen W.Z., Xu D.B. et al. Minimally Invasive Video-Assisted Surgical Management for Parapharyngeal Metastases From Papillary Thyroid Carcinoma: A Case Series Report. *Front Oncol* 2019;9:1226.
DOI: 10.3389/fonc.2019.01226.
 28. Givi B., Troob S.H., Stott W. et al. Transoral robotic retropharyngeal node dissection. *Head Neck* 2016;38(1):E981–6.
DOI: 10.1002/hed.24140.
 29. Andrews G.A., Kwon M., Clayman G. et al. Technical refinement of ultrasound-guided transoral resection of parapharyngeal/retropharyngeal thyroid carcinoma metastases. *Head Neck* 2011;33(2):166–70.
DOI: 10.1002/hed.21415.
 30. Byeon H.K., Duvvuri U., Kim W.S. et al. Transoral robotic retropharyngeal lymph node dissection with or without lateral oropharyngectomy. *J Craniofac Surg* 2013;24(4):1156–61.
DOI: 10.1097/scs.0b013e318293f860.

Вклад авторов

Н.А. Огнерубов: дизайн, написание, научное редактирование статьи;
Т.С. Антипова: проведение ПЭТ/КТ, подбор иллюстраций.

Authors' contributions

N.A. Ognerubov: design, writing, scientific editing of the article;
T.S. Antipova: PET/CT examination, illustrations.

ORCID авторов / ORCID of authors

Н.А. Огнерубов/N.A. Ognerubov: <https://orcid.org/0000-0003-4045-1247>

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.

Соблюдение прав пациентов

Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights

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

Статья поступила: 09.02.2020. **Принята к публикации:** 26.03.2021.

Article submitted: 09.02.2020. **Accepted for publication:** 26.03.2021.

DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-1-122-133



Алгоритм поэтапной медицинской реабилитации больных дифференцированным раком щитовидной железы

Т.И. Грушина¹, С.О. Подвязников², Г.А. Ткаченко³, А.М. Мудунов⁴, С.Б. Шахсуварян⁵,
Ю.В. Алымов⁶, А.В. Игнатова^{2,7}

¹ГАОУ «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 105120 Москва, Земляной вал, 53;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 123995 Москва, ул. Баррикадная, 2/1;

³ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации; Россия, 121359 Москва, ул. Тимошенко, 15;

⁴Клинический госпиталь «Лапино»; Россия, Московская область, Одинцовский городской округ, 143081 д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111;

⁵ФГБУ «Федеральное бюро медико-социальной экспертизы» Минтруда России; Россия, 127486 Москва, ул. Ивана Сусанина, 3;

⁶ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

⁷ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Контакты: Татьяна Ивановна Грушина tgrushina@gmail.com

Описаны 4 этапа медицинской реабилитации больных дифференцированным раком щитовидной железы в России. Представлены конкретные программы и методы реабилитации для каждого этапа. Программа реабилитации включает в себя психологическую и нутриционную поддержку, лечебную гимнастику, консультирование больных хирургом и анестезиологом, коррекцию сопутствующих заболеваний, профилактику тромбозомболических осложнений и местных гемодинамических нарушений. На этапе реабилитации в отделении реанимации проводят антибактериальную терапию, позиционирование больного, перкуссионный массаж грудной клетки, пассивную мобилизацию, массаж конечностей. Программа этапа реабилитации в профильном хирургическом отделении предусматривает психологическую реабилитацию, адекватное обезболивание, лечебную гимнастику, массаж, нутриционную поддержку, профилактику тромбозомболических осложнений, лечение ранних послеоперационных осложнений. Этап реабилитации в стационарных условиях медицинских организаций дополнительно включает лечение отсроченных и поздних осложнений хирургического лечения, коррекцию последствий радиойодтерапии. Программа этапа реабилитации в амбулаторных условиях предусматривает также коррекцию гипотиреоза или минимизацию побочных эффектов супрессивной гормонотерапии, санаторно-курортное лечение.

Ключевые слова: рак щитовидной железы, реабилитация, парез гортани, гипопаратиреоз, плексопатия, тиреотоксический криз, лимфедема, радиойодтерапия, гормонотерапия

Для цитирования: Грушина Т.И., Подвязников С.О., Ткаченко Г.А. и др. Алгоритм поэтапной медицинской реабилитации больных дифференцированным раком щитовидной железы. Опухоли головы и шеи 2021;11(1): 122–33.

Algorithm of stepwise medical rehabilitation of patients with differentiated thyroid cancer

T.I. Grushina¹, S.O. Podvyaznikov², G.A. Tkachenko³, A.M. Mudunov⁴, S.B. Shakhsvaryan⁵, Yu. V. Alymov⁶, A.V. Ignatov^{2,7}

¹Moscow Research and Practical Centre of Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine, Moscow Healthcare Department; 53 Zemlyanoy Val, Moscow 105120, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; 2/1 Barricadnaya St., 123995 Moscow, Russia;

³Central Clinical Hospital with polyclinic of the Office of the President of the Russian Federation; 15 Timoshenko St., 121359 Moscow, Russia;

⁴Clinical Hospital "Lapino"; 111 1st Uspenskoe Hwy, Lapino 143081, Odintsovo City District, Moscow Region, Russia;

⁵Federal Bureau of Medical and Social Expertise, Ministry of Labor of Russia; 3 Ivan Susanin St., Moscow 127486, Russia;

⁶N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Hwy, Moscow 115478, Russia;

⁷RUDN University; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia

Contacts: Tatyana Ivanovna Grushina tgrushina@gmail.com

Four stages of medical rehabilitation of patients with differentiated thyroid cancer in Russia are described. Specific rehabilitation programs and methods are described for every stage. The pre-rehabilitation program includes psychological and nutritional support, exercise therapy, consultations by the surgeon and anesthesiologist, correction of concomitant disorders, prevention of thromboembolic complications and local hemodynamic abnormalities. At the rehabilitation stage in the ICU antibacterial therapy, patient positioning, percussion massage of the chest, passive mobilization, massage of the extremities are performed. The rehabilitation program at the specialized surgical department includes psychological rehabilitation, adequate pain management, exercise therapy, massage, nutritional support, prevention of thromboembolic complications, treatment of early postoperative complications. The in-hospital rehabilitation at medical facilities additionally includes treatment of delayed and late surgical complications, correction of radioiodine therapy consequences. The outpatient rehabilitation program also involves correction of hypothyroidism and minimization of adverse effects of suppressive hormone therapy, health resort treatment.

Key words: thyroid cancer, rehabilitation, laryngeal paresis, hypoparathyroidism, plexopathy, thyroid storm, lymphedema, radioiodine therapy, hormone therapy

For citation: Grushina T.I., Podvyaznikov S.O., Tkachenko G.A. et al. Algorithm of stepwise medical rehabilitation of patients with differentiated thyroid cancer. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2021;11(1):122–33. (In Russ.).

Введение

Согласно приказу Минздрава России № 788н от 31 июля 2020 г. «Об утверждении Порядка организации медицинской реабилитации взрослых» она проводится в 3 этапа. Мероприятия в рамках 1-го этапа должны быть начаты в стационарных условиях в острейший и острый периоды течения заболевания, при неотложных состояниях, состояниях после оперативных вмешательств, в рамках 2-го этапа — в стационарных условиях в отделениях медицинской реабилитации в острый и ранний восстановительный периоды течения заболевания или травмы и период остаточных явлений, в рамках 3-го этапа мероприятия проводятся в амбулаторных условиях и/или в условиях дневного стационара, в том числе в центрах медицинской реабилитации, санаторно-курортных организациях. На наш взгляд, при применении данного подхода к больным раком щитовидной железы (РЩЖ) целесообразно включить этап предреабилитации, подразумевающий проведение мероприятий в период между постановкой окончательного диагноза и началом противоопухолевого лечения.

Этап предреабилитации

Программа предреабилитации включает:

- 1) психологическую поддержку;
- 2) нутриционную поддержку;
- 3) лечебную гимнастику;
- 4) предоперационное консультирование больных хирургом и анестезиологом;
- 5) коррекцию сопутствующих заболеваний;
- 6) профилактику тромбоэмболических осложнений;
- 7) профилактику местных гемодинамических нарушений.

Психологическая поддержка. Основными проявлениями психологического дистресса выступают астенические, тревожные и депрессивные состояния. Главная задача психолога — изменить отношение больного к предстоящей операции и ее возможным последствиям. Для этого используют практически любые психотерапевтические методы, которые рекомендованы в онкологии: когнитивно-поведенческие, арт-терапевтические, символдраму и др.

Нутриционная поддержка. Необходима консультация врача-диетолога, который разрабатывает наиболее рациональную тактику нутриционной поддержки с учетом потребности больного в белке в количестве 1,5 г/кг массы тела и энергетической ценности диеты 25–30 ккал/кг/сут [1].

Лечебная гимнастика. В условиях медицинских организаций лечебная гимнастика (лечебная физкультура (ЛФК)) используется:

- 1) для улучшения функционального состояния дыхательной мускулатуры и биомеханики дыхания;
- 2) обучения больных правильному полному дыханию, приемам откашливания и поворотов в постели;
- 3) психологической подготовки больных к активному и сознательному участию в их лечении.

Основу ЛФК составляет комплекс дыхательной гимнастики, который может быть дополнен применением стимулирующего (тренирующего, нагрузочного) спирометра, аэробными нагрузками (вставание на табуретку высотой 20 см, ходьба, занятия на велотренажере и специальной беговой дорожке), силовыми тренировками мышц верхних и нижних конечностей. Занятия ЛФК должны проходить не более 30 мин в день под контролем инструктора по ЛФК.

Предоперационное консультирование больных хирургом и анестезиологом. Полнота информирования и доходчивость изложения объема операции и методов обезболивания позволяют снизить у больного эмоциональную напряженность и выраженность стрессовых реакций. При обсуждении риска и пользы планируемого объема операции необходимо повысить осведомленность больного о возможных нарушениях голоса после операции. С целью объективной оценки подвижности голосовых связок до операции больному проводится видеоларингоскопия.

Коррекция сопутствующих заболеваний. Наличие или декомпенсация сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета, заболеваний легких и сосудов нижних конечностей существенно увеличивают частоту осложнений, в том числе послеоперационных. Для их коррекции привлекаются необходимые врачи-специалисты. Больным, имеющим длительный стаж курения, во избежание обильной бронхореи после операции рекомендуется отказаться от курения минимум за 3–5 дней.

Профилактика тромбозов и тромбоэмболических осложнений. Обязательно проведение ультразвукового исследования вен нижних конечностей с дуплексным картированием у больных группы риска. Согласно установленным критериям [2], профилактика тромбозов и тромбоэмболических осложнений проводится путем введения эноксапарина натрия в дозе 40 мг/сут, эластического бинтования нижних конечностей, перемежающейся пневматической компрессии нижних конечностей (1–3 сеанса).

Профилактика местных гемодинамических нарушений. У больных РЩЖ успешно апробирован метод предоперационного контактного воздействия низкоинтенсивным лазерным излучением красного и инфракрасного диапазонов на мягкие ткани шеи для коррекции послеоперационных гемодинамических и реологических нарушений [3].

Первый этап реабилитации

Причиной подавляющего количества «хирургических» послеоперационных осложнений являются технические погрешности в выполнении оперативного вмешательства, недостаточные личный опыт хирурга и уровень знания анатомии области шеи. Во время операции необходима тщательная обработка мелких сосудов, ограничение применения электрокоагуляции, перед началом мобилизации тканей — идентификация околощитовидных желез с сохранением не только их самих, но и питающих сосудов; визуализация возвратного нерва с помощью специальных бинокулярных луп с дополнительной подсветкой или операционного микроскопа; недопустимость повреждения ткани щитовидной железы; пересечения, резких и чрезмерных тракций возвратного нерва; ранения, надрыва или разрыва грудного лимфатического протока; адекватный

гемостаз и дренаж качественными расходными материалами. Также используются и проводятся исследования по интраоперационному нейромониторингу (с опцией непрерывного нейромониторинга) блуждающего или возвратного нерва [4], добавочного нерва в ходе боковой шейной лимфаденэктомии [5], электромиографии гортани [6], флюоресцентной навигации при манипуляциях на околощитовидных железах [7, 8].

Анестезиологическое обеспечение оперативных вмешательств. В современной анестезиологии с целью превентивной и мультимодальной анестезии используют комплекс средств с разным механизмом анальгетического действия до начала действия операционной травмы с продолжением мультимодальной терапии во время и после операции. Это неопиоидные анальгетики, глюкокортикостероиды, ингибиторы протеаз, общий и опиоидный анестетики, кетамин и др. [9, 10].

Периоперационная антибиотикопрофилактика. Первое (предпочтительно внутривенное) введение антибиотика (препаратами выбора являются защищенные пенициллины или цефалоспорины I–II поколения) проводится за 60 мин до выполнения кожного разреза. Повторное введение необходимо при длительности хирургического вмешательства более двух периодов полувыведения использованного препарата или при массивной интраоперационной кровопотере.

Период после проведения хирургического лечения принято разделять на ранний послеоперационный (с момента окончания операции до 6-х суток) и поздний послеоперационный (с 6-х до 21-х суток с момента окончания операции).

I-й этап реабилитации больных РЩЖ осуществляется в раннем послеоперационном периоде в отделении реанимации и в профильном хирургическом отделении.

Мероприятия, направленные на профилактику послеоперационных осложнений, начинают проводить с первых часов пребывания больного в отделении реанимации и интенсивной терапии. По показаниям продолжают антибактериальную терапию. В первые 3–5 сут послеоперационного периода поддерживается постоянная концентрация анестетика в крови. Стимуляцию дыхания, откашливания начинают через 2–3 ч после пробуждения от наркоза с учетом состояния больного. Для сохранения правильной механики дыхания угол наклона головного конца кровати больного должен составлять 40–45° (оптимальным для комфорта больного признан угол наклона 30°), что рассматривается как мера профилактики послеоперационной пневмонии. Проводится перкуссионный массаж грудной клетки или низкочастотная вибротерапия грудной клетки: сначала с обеих сторон от грудины (при этом следует избегать области сердца), затем в латеральных отделах грудной клетки, в проекции диафрагмы по краю реберной дуги. Процедура выполняется ежедневно 1–2 раза в день в течение 5 мин инструктором по ЛФК

или медицинской сестрой по реабилитации под контролем лечащего врача. Пассивная мобилизация, пассивные или частично пассивные движения во всех суставах конечностей выполняются по 30 повторений 2 раза в день по 20 мин при помощи инструктора по ЛФК или медицинской сестры по реабилитации под контролем лечащего врача. Классический массаж конечностей, проводимый ежедневно в течение 20 мин, может быть дополнен циклической механотерапией в режиме пассивной тренировки с использованием прикроватных тренажеров для разработки нижних конечностей.

Программа 1-го этапа реабилитации больных раком щитовидной железы в профильном хирургическом отделении предусматривает следующие меры:

- 1) психологическую реабилитацию;
- 2) адекватное обезболивание;
- 3) лечебную гимнастику и массаж;
- 4) нутриционную поддержку;
- 5) профилактику тромбоэмболических осложнений;
- 6) лечение ранних послеоперационных осложнений.

Психологическая реабилитация. Задачами данного этапа являются психотерапевтическая помощь и психологическая коррекция отношения больного к заболеванию как к фатальному, формирование адекватного отношения к лечению, мотивация на реабилитацию и возвращение к социально активному образу жизни. Наиболее эффективны методы арт-терапии, а при наличии болевого синдрома — психологические методы коррекции боли.

Адекватное обезболивание. Используются не только медикаментозная коррекция (наркотическое и ненаркотическое обезболивание, применение мультимодальной анестезии), но и другие методы. При болевом синдроме вследствие плексопатии после фасциально-фулярного иссечения лимфатических узлов и клетчатки шеи в некоторых случаях прибегают к блокаде плечевого сплетения, триггерных и болезненных точек. Может быть проведена чрескожная электроанальгезия при помощи разных аппаратов токами различных видов, но она эффективна лишь при слабой или умеренной боли, после травматичных операций ее следует сочетать с медикаментозной коррекцией.

Лечебная гимнастика и массаж. Обеспечив больному адекватное обезболивание, проводят лечебную дыхательную гимнастику, направленную на удлинение фазы выдоха, необходимого для правильного голосообразования и активизации мышц гортани. Также в период бодрствования больным рекомендуется ежедневно выполнять движения в суставах конечностей в сочетании с диафрагмальным дыханием, завершая эти упражнения надуванием резиновых игрушек/камер (от 2—3 до 8—10 раз) или применением стимулирующего спирометра в качестве дыхательного тренажера для стимуляции максимального усилия при вдохе.

Противопоказания к ЛФК:

- 1) кровотечение, хилорея, общая гипертермия;
- 2) частота сердечных сокращений >100 уд/мин;
- 3) артериальное давление $<90/60$ мм рт. ст. или $>140/90$ мм рт. ст.;
- 4) степень насыщения гемоглобина крови кислородом (сатурация крови кислородом, SaO_2 или SpO_2) ≤ 95 %;
- 5) сердечная недостаточность II—III степени;
- 6) дыхательная недостаточность II—III степени;
- 7) «легочное сердце» с симптомами декомпенсации;
- 8) сопутствующие заболевания, противопоказанные для физических упражнений.

Продолжается начатый в отделении интенсивной терапии массаж грудной клетки, верхних и нижних конечностей.

Нутриционная поддержка. Энтеральное питание в полном объеме разрешается больным с 1-х суток послеоперационного периода и только тогда, когда больные полностью бодрствуют и сидят. Если есть тенденция к аспирации, назначают назогастральное кормление. Кроме того, показаниями к зондовому питанию являются значимая потеря веса до начала лечения (5 % массы тела в течение 1 мес или 10 % массы тела в течение 6 мес); признаки наличия дегидратации или дисфагия, анорексия; боль, не позволяющая в достаточном количестве потреблять пищу и жидкость через рот; высокая вероятность развития длительных нарушений глотания [11]. При травматизации возвратного нерва и повреждении голосовых связок больные сначала остаются на назогастральном питании, а после переходят на дифференцированную диету. Режим питания больных дробный, до 5—6 раз в день. При необходимости используется дополнительное пероральное питание (oral nutritional supplements) или так называемое сипинговое питание, сипинг (sip feeding). Установлено, что эффективной дозой является потребление минимум 300—400 мл смеси в сутки [12], при этом следует стремиться компенсировать указанную выше суточную энергетическую ценность пищи и потребность больного в белке [1]. При возникновении тяжелых отклонений в нутритивном статусе больного может потребоваться парентеральное питание.

Профилактика тромбоэмболических осложнений. Рекомендуется продолжать профилактику тромбоэмболических осложнений препаратами низкомолекулярного гепарина в стандартной профилактической дозе — эноксапарин 40 мг/сут [13].

Лечение ранних послеоперационных осложнений. К ранним послеоперационным осложнениям у больных дифференцированным РЩЖ относятся:

- 1) кровотечение, гематома;
- 2) лимфорея, серома;
- 3) инфицирование (нагноение) послеоперационной раны;

- 4) тошнота, рвота;
- 5) парез, паралич гортани;
- 6) повреждение возвратного гортанного нерва;
- 7) гипопаратиреоз;
- 8) хилорея, хилоторакс;
- 9) тиреотоксический криз;
- 10) последствия боковой шейной лимфодиссекции: повреждение добавочного нерва, плексопатия плечевого сплетения.

Кровотечение вследствие неадекватного гемостаза может привести к образованию напряженной гематомы и сдавлению дыхательных путей, вызвать асфиксию. При подозрении на кровотечение или его возникновении проводится экстренная операция, ревизия и санация ложа щитовидной железы и при выявлении источника — остановка кровотечения. При наличии гематомы рекомендуется назначение средств, улучшающих реологические свойства крови, витаминотерапия.

Лимфорея с возможным формированием подкожной серомы неизбежно связана с пересечением во время оперативного вмешательства лимфатических сосудов, невозможностью их лигирования из-за отсутствия визуализации и лимфаденэктомией.

Факторы риска возникновения инфекции в области хирургического вмешательства (surgical site infections) связаны с общим состоянием организма, с окружающей средой, с операцией и с микробной контаминацией хирургической раны. У больных РЩЖ может отмечаться «поверхностная инфекция разреза» (см. СП 3.1.2485—09 от 13 февраля 2009 г.). Данная инфекция, независимо от объема операции, вызывается чаще всего стафилококками (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*) и стрептококками. В случае инфекционных респираторных и/или раневых послеоперационных осложнений терапия должна быть продолжена целевыми антибактериальными препаратами согласно чувствительности к ним микрофлоры, высеваемой из раны или дыхательных путей, и предшествующего курса антибиотикопрофилактики. Необходимым условием является дифференцированный микробиологический мониторинг с учетом факторов риска колонизации госпитальными штаммами. При местном лечении раны рекомендуется применять современные готовые к употреблению стерильные и индивидуально упакованные раневые повязки (альгинатные повязки способны поглощать инфицированное раневое отделяемое и связывать раневой детрит, губчатые гидрофильные повязки показаны для лечения ран с выраженной экссудацией и т. п.).

Для минимизации лимфореи, стимуляции регенеративных процессов, улучшения местной гемодинамики возможно применение 1–2 видов локального воздействия преформированными физическими факторами: низкочастотной низкоинтенсивной магнитотерапии, низкоинтенсивного лазерного излучения красного и инфракрасного диапазонов.

Как показало исследование, наличие установленных после операции дренажей не увеличивает частоту возникновения послеоперационной боли, тошноты и рвоты у больных РЩЖ [14]. Однако больным с дренажами требуется большее количество противорвотных препаратов. В то же время при отсутствии дренажа окружность шеи у больных РЩЖ в послеоперационном периоде, т. е. отек (лимфедема), достоверно больше.

Паралич или парез голосовых связок может возникать вследствие раздражения или отека гортани; отека подвязочного пространства, обусловленного хирургической травмой или интубацией трахеи; повреждения мышц шейного отдела (периларингеальной мускулатуры), особенно при боковой шейной лимфодиссекции (лимфодиссекции II–V уровня), даже если возвратный гортанный нерв остается анатомически неповрежденным [15]. Для оценки состояния голосовых складок необходимо на 5–7-е сутки после операции выполнять больному РЩЖ видеоларингоскопическое исследование или непрямую ларингоскопию. Возможно использование ультразвука для визуализации голосовых складок.

Повреждение возвратного гортанного нерва (нерв может быть перерезан, передавлен, перетянут, разволокнен, термически поврежден при использовании электрокоагуляции, сдавлен отеком или гематомой) влечет за собой парез либо паралич гортани, в результате чего происходит нарушение всех ее функций: защитной, дыхательной и голосовой [16].

При двустороннем парезе/параличе гортани происходит нарушение дыхания. При выраженном стенозе гортани и асфиксии для восстановления дыхания проводят срочную трахеостомию. По показаниям возможно одномоментно с трахеостомией выполнение пластики гортани. При отсутствии симптомов острой дыхательной недостаточности больному может быть назначена следующая схема лечения. Антибиотики широкого спектра действия внутримышечно или внутривенно 7–9 дней; глюкокортикостероиды внутривенно; этиамзилат в дозе 2 мл внутримышечно в 1–3-и сутки после операции; кокарбоксилаза в дозе 100 мг внутривенно 2 раза в сутки; пентоксифиллин 5 мл внутривенно капельно с 6–8-х суток после операции; неостигмина метилсульфат подкожно, актовегин или винпоцетин внутривенно — 10 инфузий [17]. Дополнительно показаны сеансы гипербарической оксигенации (применение 100 % кислорода под давлением выше атмосферного). Кроме того, на сегодняшний день существуют различные методы реиннервации голосовых складок [18].

При односторонних парезах/параличах гортани в результате неподвижности парализованной голосовой складки, находящейся в латеральной или парамедианной позиции, наблюдаются стойкие нарушения фонации, одышка, усиливающаяся при голосовой нагрузке. Отсутствие полного смыкания голосовой щели

приводит к аспирации еды и питья. Кашель и раздражение слизистой оболочки гортани провоцируют развитие ларингита, трахеита, аспирационной пневмонии. При их возникновении рекомендуется терапия диспергированными лекарственными веществами. Выбор препарата зависит от клинической симптоматики. Курс лечения состоит не менее чем из 10 ежедневных процедур длительностью 15 мин каждая. Консервативное лечение также включает комплекс мероприятий:

- 1) фармакотерапию по согласованию с врачом-неврологом: назначение больным глюкокортикостероидов, раствора прозерина 1,0 мл № 10, нейромидина, неостигмина метилсульфата, галантамина, нимодипина, витаминов группы В и др.;
- 2) лечебную гимнастику: комплекс дыхательных упражнений с отработкой диафрагмального дыхания;
- 3) голосовую реабилитацию, которая начинается с 5–7-х суток после операции.

Дополнительно к ЛФК в течение 4–10 мин проводится аппаратный вибромассаж переднебоковой поверхности шеи и проекции входа нижнего гортанного нерва с частотой вибрации от 10 до 100 Гц в конце курса лечения, состоящего из 15–20 ежедневных процедур. Фонопедические упражнения выполняются одновременно с вибромассажем. Заключительным этапом является автоматизация правильной фонации при чтении прозаических текстов, стихов и т. п. [19].

Гипопаратиреоз возникает у больных РЩЖ вследствие удаления околощитовидных желез либо их ишемического повреждения за счет травмы или пересечения питающих их сосудов, что приводит к недостаточному выделению паратиреоидного гормона (паратгормона, ПТГ). Гипопаратиреоз проявляется в виде гипокальциемии, обнаруживаемой в течение 24 ч после операции. Следует отметить, что около 60–70 % ее случаев имеют транзиторный характер и разрешаются в течение 4–6 нед после операции (транзиторный гипопаратиреоз). Стойкая гипокальциемия в сочетании с уровнем ПТГ ниже референсных значений спустя 6 мес и более после хирургического лечения свидетельствует о развитии хронического гипопаратиреоза [20]. Снижение уровня откорректированного по альбумину общего кальция ($<1,9$ ммоль/л) и/или наличие клинических симптомов гипокальциемии рассматривается как острое состояние — гипокальциемический криз — и требует проведения экстренных мероприятий. Вводят глюконат кальция либо внутривенно болюсно через центральный венозный катетер в дозе 20–40 мл, либо внутривенно в дозе 60–100 мл в 100–150 мл 0,9 % раствора NaCl (или 5 % водного раствора декстрозы) с одновременным назначением препаратов кальция и активных метаболитов/аналогов витамина D. При необходимости продолжения инфузионной терапии введение глюконата кальция может быть продолжено по схеме: 15 мг/кг элементарного кальция (в среднем 10 г глюконата каль-

ция) в 1000 мл 0,9 % раствора NaCl (или 5 % раствора декстрозы) со скоростью 1–3 мг/кг/ч (в среднем в течение 8–10 ч) [20]. В дальнейшем переходят на пероральное использование солей кальция и препаратов — аналогов витамина D под контролем анализов крови.

При интраоперационном повреждении грудного лимфатического протока или его притоков в течение от 2 сут до 4 нед после операции может развиваться хилорея или хилоторакс легкой или тяжелой формы (в зависимости от объема и скорости хилореи). Лечение больных начинают с перорального приема жиров со средней длиной углеродной цепи, или «триглицеридов со средней длиной цепи» (medium-chain triglycerides), либо с прекращения приема пищи через рот и полного парентерального питания. Дополнительно подкожно вводят соматостатин и/или октреотид. По мнению одних авторов, истечение хилуса в объеме <10 мл/кг через 5 дней после начала консервативной терапии — критерий эффективности лечения. Другие исследователи предлагают считать 14 дней постоянного выделения хилуса максимальным сроком перед хирургической коррекцией [21].

Тиреотоксический криз возникает при интраоперационном повреждении тиреоидной ткани (из поврежденных скальпелем тиреоцитов в кровь попадает большое количество тиреоидных гормонов) в сочетании с другими эффектами операционного стресса. Фазы тиреотоксического криза: подострая фаза — период от появления первых признаков до нарушения сознания и развития комы; острая (коматозная) фаза — развивается через 24–48 ч. Лечение больных проводится в отделении интенсивной терапии с использованием оксигенотерапии. Фармакотерапия включает препараты, снижающие уровень циркулирующих йодсодержащих тиреоидных гормонов (тиреостатики — тиамазол, препараты йода и др.), гиперактивность симпатoadrenalной системы (β -адреналоблокаторы и др.), купирующие относительную надпочечниковую недостаточность (глюкокортикостероиды), психомоторное возбуждение, гипертермию и др., используется также плазмаферез [22].

Во время проведения боковой шейной лимфодиссекции (лимфодиссекции II–V уровня) возможно повреждение добавочного нерва (XI пара черепно-мозговых нервов). Интраоперационная травматизация, компрессионное сдавливание во время наркотического сна в неудобной позе, воспалительные и гемодинамические нарушения приводят к повреждению аксонов плечевого сплетения, нервных стволов по типу плекситов (плексопатий): паралич Дюшенна–Эрба, паралич Дежерин–Клюмпке.

Реабилитация больных включает комплекс лечебных мероприятий.

В фармакотерапии болевого синдрома, вызванного невропатией или плексопатией, используется пероральный прием простых анальгетиков, неселективных

и селективных нестероидных противовоспалительных препаратов, мышечных релаксантов. Их также применяют в виде локальных лекарственных средств (мазей, гелей, компрессов, пластырей) и в аппликациях с диметилсульфоксидом. По показаниям в состав комплексной терапии возможно включение антидепрессантов и антиконвульсантов. Кроме того, используются чрескожная электронейроаналгезия, локальная низкочастотная низкоинтенсивная магнитотерапия. Процедуры проводят в течение 10–12 сут ежедневно.

После обширных хирургических вмешательств и центральной шейной лимфодиссекции (VI уровня) у больных РЩЖ встречаются повреждения нижней ветви лицевого нерва, подъязычного нерва, надключичных нервов, шейного симпатического сплетения, нарушения церебральной гемодинамики в системе внутренней сонной артерии — рефлекторные спастические сосудистые реакции, возникающие при удалении (или повреждении) во время операции большого количества вегетативных образований в области шеи.

Второй этап реабилитации

Дальнейшая индивидуальная маршрутизация больного, согласно приказу Минздрава России № 788н от 31 июля 2020 г., определяется мультидисциплинарной реабилитационной бригадой, которая для больных РЩЖ состоит из следующих врачей: онколога, невролога, отоларинголога, физиотерапевта, медико-социального эксперта, специалиста по медицинской реабилитации, врача по лечебной физкультуре, медицинского психолога, а также других специалистов (по необходимости).

Как указывалось выше, 2-й этап реабилитации осуществляется в стационарных условиях медицинских организаций.

Программа 2-го этапа реабилитации больных раком щитовидной железы предусматривает:

- 1) психологическую реабилитацию;
- 2) лечебную гимнастику и массаж;
- 3) лечение отсроченных и поздних осложнений хирургического вмешательства;
- 4) коррекцию последствий радиоiodтерапии.

Психологическая реабилитация. При возникновении отсроченных и поздних осложнений хирургического лечения психоэмоциональное состояние больных ухудшается: тревога и страх за будущее усиливаются. Астеническое состояние в сочетании с чувством тревоги приводит к развитию ипохондрии и подавленности, что в конечном итоге ведет к депрессии. Используются разнообразные методики краткосрочной психотерапии: прогрессивная мышечная релаксация, метод прослушивания записей звуков природы, арт-терапия, краткосрочная позитивная психотерапия, аутотренинг или аутогенная тренировка.

Лечебная гимнастика и массаж. В ЛФК входят упражнения статические дыхательные, в том числе сознательно управляемое локализованное дыхание, динамические дыхательные, с произнесением звуков. Комплекс выполняется ежедневно 1–2 раза в день по 20–30 мин в течение 12–15 дней под контролем инструктора по ЛФК или медицинской сестры по реабилитации, плотность — от 60–70 до 70–80 %, частота сердечных сокращений — от 55 до 75 % максимального возрастного пульса. Все упражнения необходимо выполнять в медленном темпе с учетом индивидуальных особенностей больного. Дополнительно проводят аэробные тренировки, массаж верхних и нижних конечностей и спины, проводимый ежедневно в течение 20 мин на протяжении 12–15 дней.

Основные отсроченные и поздние осложнения хирургического лечения больных дифференцированным раком щитовидной железы включают:

- 1) парез гортани вследствие местной адгезии послеоперационной раны;
- 2) парез, паралич гортани вследствие повреждения возвратного гортанного нерва;
- 3) гипопаратиреоз;
- 4) отек (лимфедему) шеи и головы;
- 5) последствия боковой шейной лимфодиссекции: повреждение добавочного нерва, плексопатия плечевого сплетения, болевой синдром и ограничение подвижности в плечевом суставе на стороне операции;
- 6) грубые рубцовые изменения мягких тканей;
- 7) увеличение массы тела.

Парез гортани без повреждения возвратного гортанного нерва может возникать вследствие местной адгезии послеоперационной раны. Для его лечения больным РЩЖ проводили массаж области раны на протяжении от 4 до 12 нед после тиреоидэктомии [23].

Медицинская реабилитация больных с парезом, параличом гортани вследствие повреждения возвратного гортанного нерва включает хирургические и/или консервативные методы.

Несмотря на все разнообразие авторских методик, основной принцип хирургического лечения двусторонних паралитических стенозов гортани сводится к способам расширения просвета гортани на уровне голосовой щели или менее травматичного инъекционного введения в толщу мышц гортани препаратов, содержащих ботулотоксин типа А.

При односторонних параличах гортани основной целью всех предложенных хирургических способов лечения является медиализация парализованной голосовой складки к здоровой [16]. Наименее травматичной является инъекционная имплантация в голосовые складки различных синтетических материалов и биополимеров (инъекционная ларингопластика, эндолярингеальная имплантационная микрохирургия).

Консервативные реабилитационные мероприятия при односторонних параличах гортани включают психотерапию, ЛФК, фонopedические занятия, фармакотерапию, иглорефлексотерапию, точечный массаж гортани и физиотерапию: аэрозольную глюкокортикоидными или маслами, электростимуляцию мышц гортани, нейромышечную электрофонopedическую стимуляцию гортани [24], транскраниальную электростимуляцию. Курс состоит из 10–15 ежедневных процедур.

Медицинская реабилитация больных РЩЖ с гипопаратиреозом включает хирургические и/или консервативные методы.

При случайном удалении или повреждении во время операции околощитовидных желез проводят аутогенную реимплантацию/аутооттрансплантацию желез (после криоконсервации), аллотрансплантацию культуры клеток околощитовидной железы, ксенотенную клеточную трансплантацию, трансплантацию лиофилизированной костной ткани [25, 26].

Основная цель медикаментозной терапии хронического гипопаратиреоза (хронической гипокальциемии) — устранение клинической симптоматики и поддержание концентрации общего кальция в сыворотке крови в пределах 2,1–2,4 ммоль/л при кальциурии не более 10 ммоль/сут на фоне гипофосфатной диеты [20, 22]. В случае бессимптомного течения с уровнем общего кальция между 2 ммоль/л и нижней границей референсного диапазона больным предлагается пробная терапия с последующей оценкой общего самочувствия. Стандартная терапия хронической гипокальциемии включает в себя пероральный прием солей кальция и препаратов-аналогов витамина D, при необходимости — в сочетании с фосфатсвязывающими препаратами (фосфатбиндерами) и тиазидными диуретиками [20].

Интраоперационное пересечение лимфатических сосудов, удаление регионарных лимфатических узлов и дальнейшие рубцовые изменения приводят к возникновению отека (лимфедемы) шеи и головы. Лимфедема может охватывать как внешние анатомические участки (кожу, лицо, шею, голову), так и внутренние структуры (полость рта, глотку, гортань), усугубляя функциональные нарушения речи, дыхания и др. Для лечения лимфедемы шеи и головы наиболее изученными являются ручной лимфодренажный массаж шеи, липосакция, наложение лимфовенозных анастомозов [27], специальные упражнения для активации мышц грудной стенки, плеч, шеи и лица [28] и пневматическая компрессия от специально изготовленного аппарата, проводимая ежедневно в течение 30 мин на протяжении не менее 4 нед [29, 30].

При формировании комплекса реабилитационных мероприятий у больных РЩЖ с плексопатией плечевого сплетения, болевым синдромом и ограничением подвижности в плечевом суставе на стороне боковой

лимфодиссекции наиболее обосновано применение фармакотерапии, лечебной гимнастики, массажа и одного или двух методов локальной физиотерапии: чрескожной электронейроанальгезии, низкочастотной электростатической терапии, электронейромиостимуляции мышц плечевого пояса на стороне операции. Количество курсов реабилитации и их состав определяются в зависимости от полученных результатов, сокращение промежутков между курсами на срок менее 3–6 мес нецелесообразно. В настоящее время также применяется дополнительная методика — кинезиологическое тейпирование.

После хирургического вмешательства у больных РЩЖ могут формироваться не только атрофические рубцы, но и патологические гипертрофические и келоидные рубцы, как в области шеи, так и в зоне лимфодиссекции. Консервативные способы лечения грубых рубцовых деформаций включают применение адгезивных покрытий с силиконовым гелем, внутрирубцовых 1–4-кратных еженедельных с месячным интервалом инъекций глюкокортикоидного препарата: кеналога 2,5–20 мг/мл и дипроспана 0,5 мг/см², а также в качестве вспомогательного лечебного воздействия — наружной стероидной терапии [31]. Из аппаратной физиотерапии может быть использована низкочастотная низкоинтенсивная магнитотерапия (в сочетании с местным лекарственным средством — магнитофорезом).

Больные, перенесшие оперативное вмешательство на щитовидной железе, зачастую предъявляют жалобы на увеличение массы тела. N. Singh Ospina и соавт. использовали данные популяционного Рочестерского эпидемиологического проекта и метаанализа 11 исследований [32]. Было установлено, что больные после операции в среднем набирают вес (+0,94 кг), но имеющиеся данные свидетельствуют о том, что операция по поводу РЩЖ не способствует дальнейшему увеличению веса. Кроме того, возраст >50 лет, женский пол, исходный индекс массы тела >25 кг/м² и уровень тиреотропина через 1–2 года после операции не были предикторами изменения веса на 5 %.

Больным с дифференцированным РЩЖ (папиллярным и фолликулярным) из групп промежуточного и высокого риска после операции показано лечение радиоактивным йодом — радиойодтерапия. Анализ большого клинического материала показал, что серьезные последствия и осложнения данного вида лечения возникают при высоких суммарных активностях (>600–700 МКи) радиоактивного йода. Однократное применение ¹³¹I активностью 80–100 МКи сопровождается незначительными побочными эффектами: гематотоксическая реакция I степени, транзиторная аменорея и дисменорея, снижение аппетита, тошнота, дисфункция слезных желез у большинства больных носят транзиторный характер, лучевой тиреоидит встречается у больных только при значительном объеме остаточной

тиреоидной ткани. Вероятность развития лучевого фиброза легких существует при их диффузном метастатическом поражении [33]. Пострадиационные паротит и сиалоаденит могут развиваться сразу после терапевтической дозы ^{131}I и/или через несколько месяцев и со временем усиливаться. Профилактика сиалоаденита включает использование сиалогических средств (системное применение пилокарпина или цевимелина), амифостина. Лечебные мероприятия предусматривают уход за полостью рта, использование бесспиртовых ополаскивателей, фторсодержащих зубных паст и увлажняющих спреев/гелей, повышенное потребление жидкостей, прием сиалогических препаратов, массаж слюнных желез, зондирование протоков слюнных желез [34].

Третий этап реабилитации

В соответствии с приказом Минздрава России № 548н от 4 июня 2020 г. «Об утверждении порядка диспансерного наблюдения за взрослыми с онкологическими заболеваниями» все взрослые пациенты со злокачественными новообразованиями (за исключением больных базально-клеточным раком кожи, перенесших радикальное лечение) подлежат пожизненному диспансерному наблюдению в соответствующем территориальном онкологическом учреждении по месту постоянного жительства. В связи с этим должен неукоснительно соблюдаться следующий порядок оказания медицинской помощи больным РЩЖ по профилю «реабилитация». Врач-онколог амбулаторно-поликлинического учреждения, на учете которого находится больной, выдает ему медицинскую справку за подписью заведующего отделением, в которой указаны основной диагноз, клиническая группа диспансерного наблюдения, подтвержденная результатами сделанного в необходимом объеме и в установленные сроки обследования. Срок действия справки 1 мес. На основании выданной врачом-онкологом медицинской справки специалист по медицинской реабилитации проводит осмотр больного и решает вопрос о виде и объеме медицинской реабилитации, в том числе о возможности и целесообразности использования методов физиотерапии.

Лечение послеоперационных осложнений и последствий радиойодтерапии проводится в соответствии с разработанными показаниями, противопоказаниями и технологиями, описанными для 2-го этапа реабилитации.

Для коррекции послеоперационного гипотиреоза больным РЩЖ в возрасте старше 60 лет при наличии фибрилляции предсердий, остеопороза назначают заместительную терапию левотироксином натрия. Супрессивная терапия левотироксином натрия, направленная на подавление ТТГ-зависимого роста остаточных опухолевых клеток, может привести к патологическим про-

цессам в зависимых эндокринных железах и органах-мишенях [35]. Для минимизации побочных эффектов гормонотерапии индивидуально подбирают и корректируют дозы левотироксина натрия, обеспечивая необходимую степень супрессии, не сопряженную с риском субклинического тиреотоксикоза.

Больным рекомендуются: полноценная диетотерапия — питание, богатое кальцием, микроэлементами и витаминами, двигательный режим — тренирующий режим с целью повышения общей физической работоспособности: занятия на тренажерах (при наличии), аэробные нагрузки (ходьба в привычном темпе в течение 40 мин не менее 3 раз в неделю, езда на велосипеде, катание на лыжах и коньках, размеренный бег, плавание, занятия на велотренажере и беговой дорожке, скандинавская ходьба, терренкур). Согласно рекомендациям ВОЗ (2020), преимущества физической активности у взрослых наблюдаются при средних недельных объемах 150–300 мин средней интенсивности (3–6 МЕТ) с аэробной нагрузкой или 75–150 мин высокой интенсивности (6 МЕТ и более) с аэробной нагрузкой. 1 МЕТ — количество энергии, затрачиваемое человеком в состоянии покоя и эквивалентное сжиганию 1 ккал/кг/ч [36].

На 3-м этапе реабилитации важны организация дистанционного обучения больного самостоятельному выполнению занятий с инструктором по ЛФК по видеосвязи в режиме онлайн, видео- и аудиоматериалы, печатные пособия, проведение психологической коррекции.

В 3-й этап медицинской реабилитации включается санаторно-курортное лечение больных. Согласно приказу Минздрава России от 28 сентября 2020 г. № 1029н «Об утверждении перечней медицинских показаний и противопоказаний для санаторно-курортного лечения» к медицинским противопоказаниям относятся:

- 1) новообразования неуточненного характера (при отсутствии письменного подтверждения в медицинской документации пациента о том, что пациент (законный представитель пациента) предупрежден о возможных рисках, связанных с осложнениями заболевания в связи с санаторно-курортным лечением);
- 2) злокачественные новообразования, требующие противоопухолевого лечения, в том числе проведения химиотерапии.

Больные РЩЖ III клинической группы диспансерного наблюдения с осложнениями радикальной терапии I–II степени выраженности направляются в местные санатории или на курорты той климатической зоны, где постоянно проживают, в любое время года, но не ранее чем через 3–6 мес после окончания лечения; южные курорты допустимы для жителей северных районов преимущественно в осенне-зимний период и не ранее чем через 6–12 мес после окончания радикального лечения.

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

1. Arends J., Bachmann P., Baracos V. et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. Clin Nutr 2017;36(1):11–48. DOI: 10.1016/j.clnu.2016.07.015.
2. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО). М., 2015. 51 с. Флебология 2015;4(2):148–240. [Russian clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic complications (VTEO). Moscow, 2015. 51 p. Flebologiya = Phlebology 2015;4(2):148–240. (In Russ.)].
3. Горчак Ю.Ю., Стаханов М.Л., Генс Г.П. и др. Низкоинтенсивное лазерное излучение в коррекции послеоперационных гемодинамических и реологических нарушений после хирургического вмешательства по поводу опухолей головы и шеи. Сибирский онкологический журнал 2020;19(5):28–34. [Gorchak Yu.Yu., Stakhanov M.L., Gens G.P. et al. Low-intensity laser radiation in the correction of postoperative hemodynamic and rheological disorders after surgical intervention for head and neck tumors. Sibirsky onkologicheskii zhurnal = Siberian Journal of Oncology 2020;19(5):28–34. DOI: 10.21294/1814-4861-2020-19-5-28-34. (In Russ.)].
4. Cirocchi R., Arezzo A., D'Andrea V. et al. Intraoperative neuromonitoring versus visual nerve identification for prevention of recurrent laryngeal nerve injury in adults undergoing thyroid surgery. Cochrane Database Syst Rev 2019. DOI: 10.1002/14651858.cd012483.pub2.
5. Романчишен А.Ф., Вабалайте К.В., Романчишен Ф.А. Преимущества нейромониторинга добавочных нервов у больных раком щитовидной железы с регионарными метастазами. Голова и шея 2020;8(2):53. [Romanchishen A.F., Vabalaitė K.V., Romanchishen F.A. Advantages of neuromonitoring of accessory nerves in patients with thyroid cancer with regional metastases. Golova i sheya = Head and neck 2020;8(2):53. (In Russ.)].
6. Chandrasekhar S.S., Randolph G.W., Seidman M.D. et al. Clinical practice guideline: improving voice outcomes after thyroid surgery. Otolaryngol Head Neck Surg 2013;148(6 Suppl):S1–37. DOI: 10.1177/0194599813487301.
7. Филоненко Е.В., Голубцов А.К., Кирпа Е.А., Решетов И.В. Реабилитация больных раком щитовидной железы. IV Международный конгресс «Опухоли головы и шеи», «Байкал-2011». 2011. С. 68. [Filonenko E.V., Golubtsov A.K., Kirpa E.A., Reshetov I.V. Rehabilitation of patients with thyroid cancer. IV International Congress “Head and Neck Tumors”, “Baikal-2011”. 2011. P. 68. (In Russ.)].
8. Долидзе Д.Д., Подвызников С.О., Мельник К.В. и др. Особенности интраоперационной визуализации околощитовидных желез при хирургическом лечении пациентов с карциномой щитовидной железы. Опухоли головы и шеи 2018;спецвып.:19–20. [Dolidze D.D., Podvyaznikov S.O., Melnik K.V. et al. Features of intraoperative visualization of the parathyroid glands in the surgical treatment of patients with thyroid carcinoma. Opuholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2018;Special Issue:19–20. (In Russ.)].
9. Голуб И.Е., Пинский С.Б., Колбасева О.В., Иванкова Е.Н. Анестезиологическое обеспечение при операциях на щитовидной железе. Сибирский медицинский журнал 2011;100(1):93–95. [Golub I.E., Pinsky S.B., Kolbaseva O.V., Ivankova E.N. Anesthesiological support during operations on the thyroid gland. Sibirskii meditsinskii zhurnal = Siberian Medical Journal 2011;100(1):93–95. (In Russ.)].
10. Осипова Н.А., Решетов И.В. Проблемы анестезиологического обеспечения в хирургии опухолей головы и шеи (лекция). Анестезиология и реаниматология 2017;62(1):51–3. [Osipova N.A., Reshetov I.V. Problems of anesthesiological support in surgery of head and neck tumors (lecture). Anesteziologiya i reanimatologiya = Anesthesiology and Resuscitation 2017;62(1):51–3. (In Russ.)]. DOI: 10.18821/0201-7563-2017-62-1-51-53.
11. National Comprehensive Cancer Network (NCCN), Head and Neck Cancers, Version 1.2021, 11.09.2020.
12. Потапов А.Л., Хороненко В.Э., Гамеева Е.В. и др. Дополнительное пероральное питание: прикладная классификация смесей и ключевые правила применения в онкологии. Вопросы питания 2020;89(1):69–76. [Potapov A.L., Khoronenko V.E., Gameeva E.V. et al. Additional oral nutrition: applied classification of mixtures and key rules of application in oncology. Voprosy pitaniya = Nutrition Issues 2020;89(1):69–76. (In Russ.)]. DOI: 10.24411/0042-8833-2020-10008.
13. Федоткина Ю.А. Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений у онкологических больных. Атеротромбоз 2019;1:8–24. [Fedotkina Yu.A. Prevention of venous thromboembolic complications in cancer patients. Aterotromboz = Atherothrombosis 2019;1:8–24. (In Russ.)]. DOI: 10.21518/2307-1109-2019-1-8-24.
14. Künzli B.M., Walensi M., Wilimsky J. et al. Impact of drains on nausea and vomiting after thyroid and parathyroid surgery: a randomized controlled trial. Langenbecks Arch Surg 2019;404(6):693–701. DOI: 10.1007/s00423-019-01799-6.
15. Kovatch K.J., Reyes-Gastelum D., Hughes D.T. et al. Assessment of voice outcomes following surgery for thyroid cancer. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg 2019:e191737. DOI: 10.1001/jamaoto.2019.1737.
16. Клинические рекомендации. Парезы и параличи гортани. М., 2016. 24 с. [Clinical recommendations. Paresis and paralysis of the larynx. M., 2016. 24 p. (In Russ.)].
17. Кирасирова Е.А., Лафуткина Н.В., Мамедов Р.Ф. и др. Тактика обследования и лечения больных с парезом или параличом гортани различной этиологии. Русский медицинский журнал 2013;21(11):564–7. [Kirasirova E.A., Lafutkina N.V., Mamedov R.F. et al. Tactics of examination and treatment of patients with paresis or laryngeal paralysis of various etiologies. Russky Meitsinsky Zhurnal = Russian Medical Journal 2013;21(11):564–7. (In Russ.)].
18. Aynehchi B.B., McCoul E.D., Sundaram K. Systematic review of laryngeal reinnervation techniques. Otolaryngol Head Neck Surg 2010;143(6):749–59. DOI: 10.1016/j.otohns.2010.09.031.
19. Чойнзонов Е.Л., Балацкая Л.Н., Чижевская С.Ю. и др. Голосовая реабилитация больных с односторонними парезами гортани после хирургического лечения рака щитовидной железы. Проблемы эндокринологии 2018;64(6):356–2. [Choinzonov E.L., Balatskaya L.N., Chizhevskaya S.Yu. et al. Voice rehabilitation of patients with unilateral laryngeal paresis after surgical treatment of thyroid cancer. Problemy endokrinologii = Problems of Endocrinology 2018;64(6):356–2. DOI: 10.14341/probl9589. (In Russ.)].
20. Мокрышева Н.Г., Еремкина А.К., Ковалева Е.В. Гипопаратиреоз: этиология, клиническая картина, современные методы диагностики и лечения. Альманах клинической медицины 2016;44(4):477–92. [Mokrysheva N.G., Eremkina A.K., Kovaleva E.V. Hypoparathyroidism: etiology, clinical picture, modern methods of diagnosis and treatment. Almanakh klinicheskoi meditsiny = Almanac of Clinical Medicine 2016;44(4):477–92. (In Russ.)]. DOI: 10.18786/2072-0505-2016-44-4-477-492.
21. Паршин В.Д., Выжигина М.А., Бунятян А.А. и др. Лечение хилоторакса — анестезиологическая или хирургическая проблема? Анестезиология и реаниматология 2017;62(1):63–8.

- [Parshin V.D., Vyzhigina M.A., Bunyatyan A.A. et al. Treatment of chylothorax — an anesthesiological or surgical problem? *Anesteziologiya i reanimatologiya* = *Anesthesiology and resuscitation* 2017;62(1):63–8. (In Russ.)]. DOI: 10.18821/0201-7563-2017-62-1-63-68.
22. Вебер В.Р., Копина М.Н. Эндокринология. М.: Юрайт, 2020. 391 с. [Véber V.R., Kopina M.N. *Endocrinology*. M.: Yurayt, 2020. 391 p. (In Russ.)].
 23. Lee J.S., Kim J.P., Ryu J.S., Woo S.H. Effect of wound massage on neck discomfort and voice changes after thyroidectomy. *Surgery* 2018;164(5):965–71. DOI: 10.1016/j.surg.2018.05.029.
 24. Степанова Ю.Е., Готовяхина Т.В., Махоткина Н.Н., Мохотаева М.В. Возможности медико-педагогической реабилитации пациентов с односторонним парезом гортани. *Русский медицинский журнал* 2017;25(23):1712–16. [Stepanova Yu.E., Gotovyakhina T.V., Makhotkina N.N., Mokhotayeva M.V. Possibilities of medical and pedagogical rehabilitation of patients with unilateral laryngeal paresis. *Russky Meitsinsky Zhurnal* = *Russian Medical Journal* 2017;25(23):1712–16. (In Russ.)].
 25. Iorio O., Petrozza V., De Gori A. et al. Parathyroid Autotransplantation During thyroid Surgery. Where we are? A Systematic review on indications and results. *J Invest Surg* 2019;32(7):594–601. DOI: 10.1080/08941939.2018.1441344.
 26. Гуляев В.А., Хубутия М.Ш., Новрузбеков М.С. и др. Ксенотрансплантация: история, проблемы и перспективы развития. *Трансплантология* 2019;11(1):37–54. [Gulyaev V.A., Khubutiya M.Sh., Novruzbekov M.S. et al. Xenotransplantation: history, problems and prospects of development. *Transplantologiya* = *Transplantology* 2019;11(1):37–54. DOI: 10.23873/2074-0506-2019-11-1-37-54. (In Russ.)].
 27. Tyker A., Franco J., Massa S.T. et al. Treatment for lymphedema following head and neck cancer therapy: a systematic review. *Am J Otolaryngol* 2019;40(5):761–69. DOI: 10.1016/j.amjoto.2019.05.024.
 28. McLaughlin T.M., Broadhurst J.J., Harris C.J. et al. A randomized pilot study on self-management in head and neck lymphedema. *Laryngoscope Invest Otolaryngol* 2020;5(5):879–89. DOI: 10.1002/lto.2455.
 29. Mayrovitz H.N., Ryan S., Hartman J.M. Usability of advanced pneumatic compression to treat cancer-related head and neck lymphedema: A feasibility study. *Head Neck* 2018;40(1):137–43. DOI: 10.1002/hed.24995.
 30. Gutiérrez C., Mayrovitz H.N., Naqvi S.H.S., Karni R.J. Longitudinal effects of a novel advanced pneumatic compression device on patient-reported outcomes in the management of cancer-related head and neck lymphedema: a preliminary report. *Head Neck* 2020;42(8):1791–9. DOI: 10.1002/hed.26110.
 31. Стенько А.Г., Шматова А.А., Круглова Л.С. и др. Стратегия комплексного подхода к лечению рубцовых поражений кожи лица и шеи. *Российский журнал кожных и венерических болезней* 2013;2:49–55. [Stenko A.G., Shmatova A.A., Kruglova L.S. et al. Strategy of an integrated approach to the treatment of scar lesions of the skin of the face and neck. *Rossiisky zhurnal kozhnykh i venericheskikh boleznei* = *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases* 2013;2:49–55. (In Russ.)].
 32. Singh Ospina N., Castaneda-Guarderas A., Hamidi O. et al. Weight changes after thyroid surgery for patients with benign thyroid nodules and thyroid cancer: population-based study and systematic review and meta-analysis. *Thyroid* 2018;28(5):639–49. DOI: 10.1089/thy.2017.0216.
 33. Гарбузов П.И. Побочные эффекты и риски радиойодтерапии дифференцированного рака щитовидной железы. В сб.: IV международный конгресс «Опухоли головы и шеи» «Байкал-2011». С. 65. [Garbuzov P.I. Side effects and risks of radioiodine therapy for differentiated thyroid cancer. In: *IV International Congress “Head and Neck Tumors”, “Baikal-2011”*. P. 68. (In Russ.)].
 34. Son S.H., Lee C.H., Jung J.H. et al. The preventive effect of parotid gland massage on salivary gland dysfunction during high-dose radioactive iodine therapy for differentiated thyroid cancer: a randomized clinical trial. *Clin Nucl Med* 2019;44(8):625–33. DOI: 10.1097/RLU.0000000000002602.
 35. Румянцев П.О., Корнев С.В., Румянцева У.В. Современные принципы терапии левотироксином после операции у больных высокодифференцированным раком щитовидной железы. *Опухоли головы и шеи* 2013;2:5–9. [Rumyantsev P.O., Korenev S.V., Rumyantseva U.V. Modern principles of levothyroxine therapy after surgery in patients with highly differentiated thyroid cancer. *Opuholi golovy i shei* = *Head and neck tumors* 2013;2:5–9. (In Russ.)].
 36. WHO guidelines on physical activity and sedentary behaviour: Web Annex. Evidence profiles. Geneva: World Health Organization, 2020.

Вклад авторов

Т.И. Грушина: обоснование, концепция статьи, обзор публикаций и написание раздела статьи по медицинской реабилитации, составление черновика рукописи;
 С.О. Подвизников: научная консультация, критическая оценка и анализ полученных данных, научное редактирование статьи;
 Г.А. Ткаченко: обзор публикаций и написание раздела статьи по психологической реабилитации;
 А.М. Мудунов: научное редактирование статьи;
 С.Б. Шахсуварян: научная консультация;
 Ю.В. Алымов: написание разделов по хирургическим методам лечения рака щитовидной железы и реабилитации, редактирование разделов по нутритивной поддержке и гипотиреозу;
 А.В. Игнатова: поиск и обзор публикаций по хирургическим методам лечения рака щитовидной железы и реабилитации.

Authors' contributions

T.I. Grushina: justification, concept of the article, review of publications and writing of the section of the article on medical rehabilitation, drafting of the manuscript;
 S.O. Podvaznikov: scientific consultation, critical assessment and analysis of the obtained data, scientific editing of the article;
 G.A. Tkachenko: review of publications and writing a section of the article on psychological rehabilitation;
 A.M. Mudunov: scientific editing of the article;
 S.B. Shahsuvanian: scientific consultation;
 Yu.V. Alymov: writing sections on surgical methods of treatment of thyroid cancer and rehabilitation, editing sections on nutritional support and hypothyroidism;
 A.V. Ignatova: search and review of publications on surgical methods of treatment of thyroid cancer and rehabilitation.

ORCID авторов / ORCID of authors

Т.И. Грушина / T.I. Grushina: <http://orcid.org/0000-0002-0945-4266>

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

Г.А. Ткаченко / G.A. Tkachenko: <https://orcid.org/0000-0002-5793-7529>

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>

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи, о которых следует сообщить.

Conflict of interest. The authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article, which should be reported.

Финансирование. Работа выполнена за счет личных средств авторов.

Financing. The work was done at the expense of the authors' personal funds.

Статья поступила: 03.02.2020. **Принята к публикации:** 22.03.2021.

Article submitted: 03.02.2020. **Accepted for publication:** 22.03.2021.

К юбилею Чингиза Рагим-оглы РАГИМОВА

Чингиз Рагим-оглы Рагимов родился 6 января 1956 г. в г. Баку в семье врачей. Окончив стоматологический факультет Азербайджанского медицинского института и интернатуру по челюстно-лицевой хирургии, прошел специализацию в области онкологии головы и шеи в крупнейших клиниках Москвы. Стажировался в Научно-исследовательском институте онкологии им. П.А. Герцена в отделении, возглавляемом проф. В.П. Демидовым. Затем поступил в аспирантуру во Всесоюзный онкологический научный центр Академии медицинских наук СССР, где под руководством проф. Г.В. Фалилеева в 1984 г. успешно защитил диссертацию на тему: «Меланома кожи головы и шеи (изучение факторов прогнозирования)».

В 1986 г. был принят в 1-й Московский медицинский институт им. Н.И. Пирогова в отделение челюстно-лицевой хирургии, возглавляемое акад. Н.Н. Бажановым. В 1992 г., защитив диссертацию в возрасте 36 лет, стал самым молодым доктором наук, специализирующимся по челюстно-лицевой хирургии, в СССР того времени.



Ч.Р. Рагимов продолжил свою научно-практическую деятельность в должности профессора Азербайджанского медицинского института, был приглашен на административные должности в высших административных органах страны – на должность заместителя заведующего отделом в Аппарате президента и на должность заведующего отделом в Кабинете министров Азербайджанской Республики – для управления государственными социальными, в том числе медицинскими проектами. Здесь

в полной мере проявились его организаторский талант и способности в области международной политики. Он был национальным координатором Программы развития ООН по контролю за оборотом наркотиков в стране. В 1995 г. Ч.Р. Рагимов возглавил рабочую группу по подготовке документов к Всемирному саммиту по социальным вопросам, проходившему в Копенгагене (Дания). Ч.Р. Рагимов стал инициатором поправок, которые были внесены в заключительную декларацию саммита.

Возглавив кафедру хирургии полости рта и челюстно-лицевой области в 2007 г., Ч.Р. Рагимов за короткое время стал инициатором внедрения в Азербайджане ряда передовых мировых технологий в области краниофациальной хирургии.

В 2017 г. совместно с коллегами создал Азербайджанское общество специалистов по хирургии полости рта и челюстно-лицевой области, которое на высочайшем уровне провело в Азербайджане ряд международных конференций.

Под руководством Ч.Р. Рагимова подготовлены десятки кандидатов и докторов



Обсуждение с президентом Г. Алиевым поправок, вносимых в заключительную Декларацию Всемирного саммита в 1995 г. в Копенгагене



Ч.Р. Рагимов — национальный координатор Программы развития ООН по контролю за оборотом наркотиков в Азербайджане

наук. Курируемые им студенты Азербайджанского медицинского университета неоднократно становились победителями конкурсов на лучшую научную работу года.

Ч.Р. Рагимов разработал энциклопедический англо-азербайджанско-русский словарь терминов (более 80 тыс.) по стоматологии и челюстно-лицевой хирургии для студентов, резидентов и врачей, а также написал несколько учебных пособий.

С научными докладами Ч.Р. Рагимов выступает как приглашенный лектор и постоянный участник высших международных научных форумов. Он член редколлегии нескольких зарубежных научных журналов, в том числе российского журнала «Опухоли головы и шеи». Сегодня Ч.Р. Рагимов — автор более 150 научных трудов, из них около 40 представлены в PubMed, что отражает их высокую значимость.

Основные достижения мирового значения — проведенные в один этап субтотальная резекция нижней челюсти у пациента с распространенным опухолевым процессом на основе применения компьютерного виртуального предоперационного планирования, установление с помощью навигационного устройства дентальных имплантатов на малобер-



1 Международный конгресс Азербайджанского общества специалистов по хирургии полости рта и челюстно-лицевой области, собравший в Бакинском конгресс-центре более 500 участников

цовую кость в донорской зоне, ауто-трансплантация этой кости на сосудистой ножке для восстановления целостности нижней челюсти и непосредственное установление ортопедической конструкции на имплантатах. В результате пациент, потерявший челюсть, выходит после одноэтапной операции с полным восстановлением функций питания, речи и формы лица. Результаты были признаны мировым сообществом челюстно-лицевых хирургов и опубликованы в престижном американском научном журнале.

С 2017 г. проф. Ч.Р. Рагимов одним из первых в мировой практике начал использовать в реконструктивной че-

репно-челюстно-лицевой хирургии новейшие цифровые технологии — очки дополненной реальности.

По прошествии 40 лет практической, 35 лет научной и 25 лет педагогической деятельности, накопив жизненный опыт и опыт руководства большими коллективами, Ч.Р. Рагимов был выдвинут медицинской общественностью страны в кандидаты на должность президента Европейской ассоциации черепно-челюстно-лицевых хирургов (EACMF).

Правление Российского общества специалистов по опухолям головы и шеи, редакционная коллегия журнала «Опухоли головы и шеи»

Мы поздравляем Чингиза Рагим-оглы Рагимова с юбилеем! Желаем крепкого здоровья, благополучия и творческих сил для дальнейшей реализации намеченных планов!