

ОПУХОЛИ ГОЛОВЫ и ШЕИ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
ЖУРНАЛ

Рак щитовидной железы с высокой функциональной активностью на фоне болезни Грейвса

Лечение побочных эффектов леватиниба, применяемого при радиойодрефрактерном дифференцированном раке щитовидной железы

Современные возможности лекарственной терапии рецидивирующего базальноклеточного рака кожи

Применение моноклональных антител на фоне лучевой терапии при раке языка с метастазами в шейных лимфатических узлах (региональный опыт)

4

2019 / ТОМ 9

HEAD
and NECK
TUMORS

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

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

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



Опухоли ГОЛОВЫ и ШЕИ

www.ogsh.abvpress.ru

ежеквартальный
научно-практический
рецензируемый
журнал

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Подвязников Сергей Олегович, д.м.н., профессор кафедры онкологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, вице-президент Общероссийской общественной организации «Российское общество специалистов по опухолям головы и шеи» (Москва, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Мудунов Али Мурадович, д.м.н., заведующий отделением опухолей верхних дыхательных и пищеварительных путей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, президент Общероссийской общественной организации «Российское общество специалистов по опухолям головы и шеи» (Москва, Россия)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

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

О С Н О В А Н В 2 0 0 9 Г .

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

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

Редактор: Е.Г. Бабаскина
Корректор: 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.
2019. Том 9. № 4. 1–84.

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

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

4 **ТОМ 9**
'19

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

Азизян Рубен Ильич, д.м.н., профессор, заведующий хирургическим отделением опухолей головы и шеи НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

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

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

Бровкина Алевтина Федоровна, д.м.н., академик РАН, профессор кафедры офтальмологии с курсом детской офтальмологии и курсом офтальмоонкологии и орбитальной патологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, заслуженный деятель науки РФ, лауреат Государственной премии СССР и премии Правительства России (Москва, Россия)

Важенин Андрей Владимирович, д.м.н., академик РАН, профессор, заслуженный врач РФ, главный врач ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», заведующий кафедрой онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедрой онкологии и радиологии Уральской государственной медицинской академии дополнительного образования (Челябинск, Россия)

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

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

Дворниченко Виктория Владимировна, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, лучший онколог России (2004), главный врач ГУЗ «Иркутский областной онкологический диспансер», заведующая кафедрой онкологии ГОУ ДПО «Иркутский государственный институт усовершенствования врачей», главный онколог Сибирского федерального округа (Иркутск, Россия)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Поляков Андрей Павлович, 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-лицевой области ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

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

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

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

Светицкий Павел Викторович, д.м.н., профессор, руководитель отдела опухолей головы и шеи ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России (Ростов-на-Дону, Россия)

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

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

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

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

Румянцев Павел Олегович, д.м.н., заместитель директора ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (Москва, Россия)

ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ханна Эхаб, профессор, отделение хирургии головы и шеи, Онкологический центр им. М.Д. Андерсона Техасского университета (Хьюстон, США), президент Американского общества специалистов по заболеваниям головы и шеи

РЕДАКТОР-КООРДИНАТОР

Альмов Юрий Владимирович, к.м.н., врач-онколог отделения опухолей верхних дыхательных и пищеварительных путей 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.



HEAD and NECK tumors

quarterly
peer-reviewed
scientific-and-practical
journal

www.ogsh.abvpress.ru

EDITOR-IN-CHIEF

Podvyaznikov Sergey O., MD, PhD, Professor of the Oncology Department of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Vice-President of the Russian National Public Organization "Russian Society of Head and Neck Tumors Specialists" (Moscow, Russia)

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

Mudunov Ali M., MD, PhD, Head of the Department of Tumors of the Upper Respiratory and Digestive Tracts of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia, President of the Russian National Public Organization "Russian Society of Head and Neck Tumors Specialists" (Moscow, Russia)

EXECUTIVE SECRETARY

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

4 VOL. 9 '19

FOUNDED IN 2009

Editorial Office:

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

Articles should be sent

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

Editor: E.G. Babaskina
Proofreader: T.N. Pomiluyko
Designer: E.V. Stepanova
Maker-up: O.V. Goncharuk

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

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

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

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

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

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

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

Opukholi Golovy i Shei.
2019. Vol. 9. No. 4. 1-84

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

Printed at the
Mediacolor LLC

2000 copies.
www.ogsh.abvpress.ru

EDITORIAL BOARD

Avanesov Anatoly M., MD, professor, Head of the Department of General and Clinical Stomatology at Peoples' Friendship University of Russia of the Ministry of Education and Science of Russia, member of the non-governmental organization "International Higher Education Academy of Sciences" (Moscow, Russia)

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

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

Akhundov Azer A., MD, PhD, Professor, Senior Leading Research Fellow at the Department of Tumors of the Upper Respiratory and Digestive Tracts of N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Brovkina Alevtina F., MD, PhD, Member of the Russian Academy of Sciences, Professor of Ophthalmology Department with a Course of Pediatric Ophthalmology and Ophthalmooncology and Orbital Pathology of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Honored Scientist of the Russian Federation, Laureate of the State Prize of the USSR and Award of the Government of Russia (Moscow, Russia)

Vazhenin Andrey V., MD, PhD, Member of the Russian Academy of Sciences, Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Chief Physician of Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine, Radiation Diagnosis and Radiotherapy Department of South Ural State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Head of Oncology and Radiology Department of the Ural State Academy of Advanced Medical Education (Chelyabinsk, Russia)

Vikhlyanov Igor V., MD, PhD, Chief Physician of Altai Regional Oncology Center (Barnaul, Russia)

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

Dvornichenko Viktoria V., MD, PhD, Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Best Oncologist of Russia (2004), Chief Physician of Irkutsk Regional Oncology Center, Head of the Oncology Department of Irkutsk State Institute for Advanced Training of Physicians, Chief Oncologist of Siberian Federal District (Irkutsk, Russia)

Zaitsev Anton M., PhD, Head of Neurooncology Department of P.A. Hertzgen 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 Endocrinology Research Center (ERS) of the Ministry of Health of Russia, Deputy Director of ERS for Research Studies (Moscow, Russia)

Minkin Alexander U., MD, PhD, Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Head of the Department of Maxillofacial Surgery and Surgical Dentistry of Northern State Medical University (NSMU) of the Ministry of Health of Russia, Member of the Regional Branch of the Russian Dental Association (RDA), Member of the RDA of the Russian Federation, Member of the Committee on Head and Neck Tumors of the Russian Federation, Member of the Academic Council of NSMU and the Academic Council of the Dentistry Faculty of NSMU, Member of the Problem Committee on Oncology, Surgery, Dentistry (Arkhangelsk, Russia)

Novozhilova Elena N., MD, PhD, Doctor of Highest Qualification Category, Head of Head and Neck Tumors Department of the No. 62 Moscow Cancer Hospital, member of the Russian Society of Head and Neck Tumors Surgeons, member of the Russian Problem Commission and the Expert Council for Head and Neck Tumors, member of ESMO, RUSSCO u IFHNOS International Oncology Societies, Laureate 2011 of the National Award "The Calling" (Moscow, Russia)

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

Poliakov Andrey P., MD, PhD, Head of the Department of Microsurgery of P.A. Hertzgen 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 Rostov Cancer Research Institute of the Ministry of Health of Russia (Rostov-on-Don, Russia)

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

Choinzonov Evgeny L., MD, PhD, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences, Director of the Cancer Research Institute of the Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Member of the Presidium of the Russian Association of Oncologists, Chairman of the Association of Oncologists in Siberia (Tomsk, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

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

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

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

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

Kropotov Mikhail A., MD, PhD, Professor, senior researcher at the Center for Diagnostics and Treatment of Head and Neck Tumors of the Moscow Clinical Scientific Center of the Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia)

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

Rumyantsev Pavel O., MD, PhD, Deputy Director of National Medical Research Center of Endocrinology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

FOREIGN EDITORS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

EDITORIAL COORDINATOR

Alymov Yuriy V., PhD, Department of 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, 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

Т.М. Гелиашвили, А.В. Важенин, Т.П. Березовская, Н.Г. Афанасьева, Е.Б. Васильева, П.И. Гарбузов, В.В. Крылов

Позитронная эмиссионная томография с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой, совмещенная с компьютерной томографией, при прогнозировании ответа на радиодтерапию у больных дифференцированным раком щитовидной железы с отдаленными метастазами 10

В.С. Паришин, А.А. Веселова, В.С. Медведев, С.А. Иванов, А.Д. Каприн

Ультразвуковая диагностика метастазов в лимфатических узлах шеи II–IV уровней у больных с впервые установленным диагнозом папиллярного рака щитовидной железы 17

А.И. Пронин, М.Б. Долгушин, Д.В. Сашин, Н.А. Мещерякова, О.Д. Рыжова, Т.Г. Гаспарян

Позитронная эмиссионная томография с ¹⁸F-фторэтилтирозином, совмещенная с компьютерной томографией, и перфузионная компьютерная томография в комплексной диагностике глиальных опухолей головного мозга 24

Д.В. Сикорский, Н.В. Канищева, С.О. Подвязников, Д.В. Скамницкий, С.В. Сметанина, А.М. Ермолаева, К.В. Базанов, С.Р. Пахомов

Конформная лучевая терапия в сочетании с терапией цетуксимабом по поводу рака языка T1–2 с регионарными метастазами N1–2b, выявленными после профилактической лимфаденэктомии 32

З.А.-Г. Раджабова, М.А. Котов, З.С. Бекяшева, М.А. Раджабова, Е.В. Левченко

Опыт применения ингибитора сигнального пути Hedgehog в лечении рецидивирующего местно-распространенного и метастатического базальноклеточного рака кожи 38

ВОПРОСЫ ЭПИДЕМИОЛОГИИ

М.А. Голованова, С.В. Саакян, А.Н. Денисенко

Эпидемиология офтальмоонкологических заболеваний взрослого населения Нижегородской области 43

ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

М.Е. Cabanillas, S. Takahashi

Лечение нежелательных явлений, ассоциированных с приемом ленватиниба, у пациентов с радиодрефрактрным дифференцированным раком щитовидной железы 49

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

А.А. Курприн, В.Ю. Малюга, И.В. Македонская, А.А. Мельникова

Злокачественное новообразование щитовидной железы с высокой функциональной активностью на фоне болезни Грейвса (клиническое наблюдение и обзор литературы) 62

А.П. Поляков, А.В. Мордовский, М.В. Ратушный, И.В. Ребрикова, О.В. Маторин, И.В. Решетов

Агрессивный вариант воспалительной миофибробластической опухоли языка (клинический случай) 74

В.Н. Павлов, Р.И. Сафиуллин, Р.Р. Бакиев, Р.Ф. Гильманова, М.Ф. Урманцев

Применение хирургической робот-системы при удалении опухоли орбиты (случай из практики) 80

Contents

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF HEAD AND NECK TUMORS

- T.M. Geliashvili, A.V. Vazhenin, T.P. Berezovskaya, N.G. Afanasyeva, E.B. Vasilyeva, P.I. Garbuzov, V.V. Krylov*
¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography combined with computed tomography for the prediction of radioiodine therapy response in patients with metastatic differentiated thyroid cancer 10
- V.S. Parshin, A.A. Veselova, V.S. Medvedev, S.A. Ivanov, A.D. Kaprin*
Ultrasound diagnosis of cervical levels II–IV lymph node metastasis in patients with first diagnosed papillary thyroid cancer 17
- A.I. Pronin, M.B. Dolgushin, D.V. Sashin, N.A. Meshcheryakova, O.D. Ryzhova, T.G. Gasparyan*
¹⁸F-fluoroethyltyrosine positron emission tomography combined with computed tomography and computed tomography perfusion in complex diagnostic of glial brain tumors 24
- D.V. Sikorsky, N. V. Kanishcheva, S.O. Podvyaznikov, D.V. Skamnitsky, S.V. Smetanina, A.M. Ermolaeva, K.V. Bazanov, S.R. Pakhomov*
Conformal radiotherapy in combination with cetuximab for stage T1–2 tongue cancer with N1–2b regional metastases detected after preventive lymphadenectomy 32
- Z. A.–G. Radzhabova, M.A. Kotov, Z.S. Bekyasheva, M.A. Radzhabova E.V. Levchenko*
Use of the Hedgehog signaling pathway inhibitor in the treatment of recurrent locally advanced and metastatic basal cell skin cancer 38

EPIDEMIOLOGICAL STUDIES

- M.A. Golovanova, S.V. Saakyan, A.N. Denisenko*
Epidemiology of ophthalmocology among the adult population of the Nizhny Novgorod Region 43

REVIEW REPORTS

- M.E. Cabanillas, S. Takahashi*
Managing the adverse events associated with lenvatinib therapy in radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer 49

CLINICAL CASE

- A.A. Kuprin, V.Y. Malyuga, I.V. Makedonskaya, A.A. Melnikova*
Graves' disease with hyperfunctioning thyroid nodule harboring thyroid carcinoma. Case report and literature review 62
- A.P. Polyakov, A.V. Mordovsky, M.V. Ratushny, I.V. Rebrikova, O.V. Matorin, I.V. Reshetov*
Aggressive inflammatory myofibroblastic tumor of the tongue (clinical case) 74
- V.N. Pavlov, R.I. Safiullin, R.R. Bakiev, R.F. Gilmanova, M.F. Urmantsev*
Robot-assisted removal of the orbital tumor (from practice) 80

Позитронная эмиссионная томография с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой, совмещенная с компьютерной томографией, при прогнозировании ответа на радиоiodотерапию у больных дифференцированным раком щитовидной железы с отдаленными метастазами

Т.М. Гелиашвили¹, А.В. Важенин², Т.П. Березовская¹, Н.Г. Афанасьева², Е.Б. Васильева²,
П.И. Гарбузов¹, В.В. Крылов¹

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

²ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины»;
Россия, 454087 Челябинск, ул. Блюхера, 42

Контакты: Тамара Мамуковна Гелиашвили geliashvili_tata@mail.ru

Цель исследования — оценить возможности позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) с применением ^{18}F -фтордезоксиглюкозы (^{18}F -ФДГ), совмещенной с компьютерной томографией (КТ), при прогнозировании ответа на радиоiodотерапию (РЙТ) у больных дифференцированным раком щитовидной железы с отдаленными метастазами.

Материалы и методы. У 40 больных метастатическим дифференцированным раком щитовидной железы после РЙТ проведены сцинтиграфия всего тела с ^{131}I и ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ.

Результаты. Положительный ответ зарегистрирован у 12 (30 %) пациентов, стабилизация или прогрессирование заболевания — у остальных 28 (70 %) больных. Накопление радиоiodа метастазами положительно коррелировало с общей частотой ответа, тогда как поглощение ^{18}F -ФДГ — отрицательно. В группе больных с накоплением только радиоiodа выявлена сильная положительная корреляция с общей частотой ответа. Но эта корреляция не наблюдалась в группе больных с избыточным накоплением обоих радиофармпрепаратов. У пациентов с накапливающими ^{18}F -ФДГ метастазами ответ на РЙТ был слабым даже при накоплении радиоiodа.

Заключение. Накопление ФДГ метастазами — предиктор отрицательного ответа на РЙТ, даже при поглощении радиоiodа опухолевыми очагами. Применение ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ у больных дифференцированным раком щитовидной железы с отдаленными метастазами можно рекомендовать на начальных этапах РЙТ для уточнения прогноза и обеспечения персонализированного подхода к лечению и наблюдению самой сложной категории больных.

Ключевые слова: ^{18}F -фтордезоксиглюкоза, позитронная эмиссионная томография, компьютерная томография, дифференцированный рак щитовидной железы, радиоiodотерапия, сцинтиграфия всего тела

Для цитирования: Гелиашвили Т.М., Важенин А.В., Березовская Т.П. и др. Позитронная эмиссионная томография с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой, совмещенная с компьютерной томографией, при прогнозировании ответа на радиоiodотерапию у больных дифференцированным раком щитовидной железы с отдаленными метастазами. Опухоли головы и шеи 2019;9(4):10–6.

DOI: 10.17650/2222-1468-2019-9-4-10-16

^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography combined with computed tomography for the prediction of radioiodine therapy response in patients with metastatic differentiated thyroid cancer

T.M. Geliashvili¹, A.V. Vazhenin², T.P. Berезovskaya¹, N.G. Afanasyeva², E.B. Vasilyeva², P.I. Garbuzov¹, V.V. Krylov¹

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

²Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine; 42 Bluchera St., Chelyabinsk 454087, Russia

The study objective was to investigate the role of ^{18}F -fluorodeoxyglucose (^{18}F -FDG) positron emission tomography combined with computed tomography (PET-CT) as an indirect determination of the differentiation status of metastases and for the prediction of radioactive iodine (RAI) therapy response in patients with metastatic differentiated thyroid cancer.

Materials and methods. The 40 metastatic differentiated thyroid cancer patients were enrolled in the study that underwent both post-therapeutic radioiodine scan and PET-CT at the same period.

Results. The study found that 12 (30 %) patients responded to RAI therapy. The remaining 28 (70 %) patients not responded to RAI therapy showed stabilization or progression. The accumulation of radioiodine by metastases positively correlated with the total response rate, while

the ^{18}F -FDG avidity is negative. Significant direct correlation with response rate was observed in the group with only radioiodine uptake. However, this correlation was not observed in the patients with both tracers uptake. The patients with ^{18}F -FDG-positive metastases showed poor response to RAI therapy, regardless of the degree of radioiodine uptake.

Conclusion. The ^{18}F -FDG uptake by metastases is a predictor of a poor response to RAI therapy, even in the presence of RAI uptake. The use of ^{18}F -FDG PET-CT in patients with metastatic differentiated thyroid cancer can be recommended at the beginning of RAI therapy to clarify the prognosis and provide a personalized approach to the treatment and observation of the most difficult category of patients.

Key words: ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography combined with computed tomography, differentiated thyroid cancer, radioiodine therapy, post-therapeutic ^{131}I whole-body scintigraphy

For citation: Geliashvili T. M., Vazhenin A. V., Berezovskaya T. P. et al. ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography combined with computed tomography for the prediction of radioiodine therapy response in patients with metastatic differentiated thyroid cancer. *Opukholy glavy i shei = Head and Neck Tumors 2019;9(4):10–6. (In Russ.)*

Введение

У 1–4 % больных дифференцированным раком щитовидной железы (ДРЩЖ) отдаленные метастазы выявляют уже при постановке первичного диагноза, еще у 7–23 % их обнаруживают в процессе наблюдения [1, 2]. Общая 10-летняя выживаемость пациентов с отдаленными метастазами не превышает 40 % [3]. Радиойод-терапия (РЙТ) – метод выбора для лечения отдаленных метастазов ДРЩЖ [4–6]. Но приблизительно у 33–50 % больных в итоге развивается рефрактерность к РЙТ [7, 8], что значительно ухудшает прогноз. Медиана выживаемости больных с радиойодрефрактерным ДРЩЖ и отдаленными метастазами составляет 2,5–3,5 года [9]. Для своевременного назначения альтернативного лечения (хирургической резекции, дистанционной лучевой терапии, системной терапии ингибиторами тирозинкиназы) важно как можно раньше выявить больных с рефрактерностью к РЙТ.

Как правило, высокое поглощение радиойода метастазами предполагает хороший терапевтический ответ, и в нескольких исследованиях была продемонстрирована зависимость ответа от дозы [10]. Однако даже если метастатические очаги накапливают радиойод, не все они отвечают на лечение. В исследовании С. Dugante и соавт. накопление радиойода наблюдалось у 295 (68 %) из 444 больных с отдаленными метастазами, но у 168 (57 %) из них ремиссия не наступила [9]. Существует несколько гипотез, объясняющих это явление, и главной причиной, вероятно, можно считать то, что количества радиойода, сконцентрированного в метастатических очагах, недостаточно для получения терапевтического эффекта.

Способность клеток рака щитовидной железы накапливать радиойод зависит от экспрессии и функциональной целостности симпортера йодистого натрия (sodium-iodide symporter, NIS) [11]. Низкодифференцированные клетки рака щитовидной железы в силу отсутствия экспрессии NIS не способны накапливать радиойод, что делает их невосприимчивыми к РЙТ и увеличивает смертность больных. Хотя степень дифференцировки клеток рака щитовидной железы может

быть определена после хирургического удаления опухоли, точно установить степень дифференцировки клеток всех метастатических очагов практически невозможно. В качестве косвенного метода, позволяющего оценить степень дифференцировки клеток метастазов, была предложена позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (^{18}F -ФДГ), совмещенная с компьютерной томографией (КТ) [12].

Известно, что поглощение ^{18}F -ФДГ зависит от продукции транспортера глюкозы 1-го типа (glucose transporter type 1, GLUT-1) и гексокиназы, которая повышается при низкой степени дифференцировки клеток опухоли и их высокой пролиферативной активности. Для комбинации радионуклидных методов визуализации ДРЩЖ характерен феномен flip-flop, который представляет собой обратную зависимость между величиной накопления радиойода и величиной накопления ^{18}F -ФДГ в раковых клетках [13, 14]. Таким образом, сопоставление результатов этих исследований поможет точнее оценить степень дифференцировки клеток метастазов ДРЩЖ и спрогнозировать ответ на РЙТ.

Цель данного исследования – оценить возможности ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ при прогнозировании ответа на РЙТ у больных ДРЩЖ с отдаленными метастазами.

Материалы и методы

В ретроспективное исследование включено 40 больных ДРЩЖ (в возрасте от 24 до 80 лет, средний возраст – 57 ± 16 лет, соотношение мужчин и женщин 1:4) с отдаленными метастазами, проходивших обследование и лечение с января 2011 г. по июнь 2017 г. в Челябинском областном клиническом центре онкологии и ядерной медицины. Критерии включения: гистологически подтвержденный диагноз ДРЩЖ, завершённый хирургический этап лечения первичной или рецидивной опухоли, наличие отдаленных метастазов, подтвержденные инструментальными методами, прохождение 2-го этапа комплексного лечения – РЙТ отдаленных метастазов, обследование обоими методами (ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ и сцинтиграфия всего тела (СВТ) с ^{131}I) и возможность сопоставления их результатов.

Критерии исключения: временной интервал между ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ и СВТ с ^{131}I более 6 мес.

Наиболее часто ($n = 27$) отдаленные метастазы располагались в легких; у 11 больных выявлено сочетанное метастатическое поражение легких, костей, мягких тканей, у 2 — изолированное поражение костей.

Пациенты прошли от 2 до 8 курсов РИТ со стандартной активностью радиоiodа (от 4 до 5 ГБк). Медиана наблюдения составила 3,5 года.

Оценивали общую частоту ответа на РИТ. Положительным ответом считали уменьшение размеров известных метастазов или их исчезновение по данным рентгенологических исследований, а также снижение уровня маркеров опухоли — стимулированного тиреоглобулина (ТГ) или стимулированных антител к ТГ.

Результаты

Положительный ответ на РИТ зарегистрирован у 12 (30 %) из 40 пациентов; преобладали женщины — 9 (75 %) из 12. Средний возраст этих больных составил 45 ± 21 год (диапазон 24–78 лет). Наиболее часто у них встречались метастазы в легких — у 10 (83 %) из 12.

Стабилизация или прогрессирование заболевания после РИТ на фоне супрессивной терапии левотиросином наблюдалась у 28 (70 %) из 40 пациентов. Средний возраст этих больных на момент постановки диагноза составил 62 ± 11 лет (диапазон 40–80 лет), преобладали женщины — 23 (82 %) из 28. Наиболее часто встречались метастазы в легких и сочетанное поражение — соответственно у 17 (61 %) и 10 (36 %).

Между группами пациентов с ответом на РИТ и отсутствием ответа не обнаружено статистически значимых различий по возрасту, полу пациентов, гистологическому типу, локализации метастазов и даже степени поглощения метастазами ^{131}I . Однако больных с метастазами, накапливающими ^{18}F -ФДГ, оказалось больше в группе больных с отсутствием ответа на РИТ, чем в группе больных с ответом (93 % против 58 %, $p = 0,009$) (табл. 1).

Повышенный уровень антител к ТГ выявлен у 3 пациентов с отсутствием ответа на РИТ. Крайне высокий уровень ТГ (>500 нг/мл) наблюдался у 13 (33 %) из 40 пациентов, причем у 4 из них зарегистрирован ответ на РИТ. У 24 больных с уровнем ТГ <500 нг/мл подсчитано его среднее значение. У пациентов с ответом на РИТ ($n = 8$) оно составило 83 ± 79 нг/мл (диапазон 11–199 нг/мл, медиана 54 нг/мл). У пациентов с отсутствием ответа на РИТ ($n = 16$) средний уровень ТГ оказался выше — 166 ± 150 нг/мл (диапазон 15–460 нг/мл, медиана 100 нг/мл). Однако различия в среднем уровне ТГ между группами оказались статистически незначимыми ($p = 0,1$).

Клинические характеристики, включая возраст, пол, уровень стимулированного ТГ и антител к ТГ не коррелировали с общей частотой ответа. Между

уровнем поглощения радиоiodа метастатическими очагами и частотой ответа на РИТ выявлена сильная прямая корреляционная связь (отношение шансов (ОШ) 12,5; 95 % доверительный интервал (ДИ) 2,226–70,189; $p = 0,002$). Обнаружена отрицательная корреляция между уровнем накопления метастазами ^{18}F -ФДГ и общей частотой ответа (ОШ 0,108; 95 % ДИ 0,017–0,678; $p = 0,009$). При анализе согласованности накопления радиоiodа и ^{18}F -ФДГ установлена сильная корреляция уровня поглощения радиоiodа с общей частотой ответа (ОШ 13,5; 95 % ДИ 1,315–138,621; $p = 0,01$) у пациентов с отсутствием накопления ^{18}F -ФДГ. У пациентов с поглощением обоих индикаторов такой корреляции выявлено не было (ОШ 3,0; 95 % ДИ 0,726–12,393; $p = 0,122$) (табл. 2).

Обсуждение

С появлением новых, гибридных технологий радионуклидной визуализации в последние годы широко обсуждается тактика лечения больных ДРЩЖ с отдаленными метастазами [15].

Известно, что активное поглощение радиоiodа клетками рака щитовидной железы связано с выраженной экспрессией NIS, наблюдающейся при высокодифференцированных опухолях [16, 17]. На этом основано успешное применение радиоiodа как для абляции тиреоидной ткани, так и для терапии метастатических очагов. При более низкой степени дифференцировки клеток рака щитовидной железы экспрессия NIS снижается, при этом увеличивается продукция GLUT-1 и гексокиназы, что обеспечивает накопление ^{18}F -ФДГ [13]. Различный уровень экспрессии в клетках опухоли GLUT-1 и NIS определяет разную степень накопления радиоiodа и ^{18}F -ФДГ [18, 19]. Сопоставление результатов диагностических методов особенно важно при наличии признаков рефрактерности к радиоiodу и высоком риске прогрессирования опухоли.

Клетки ДРЩЖ в первичном очаге и в отдаленных метастазах нередко различаются по степени дифференцировки. Этим можно объяснить различия в степени накопления радиоiodа опухолевыми очагами и непредсказуемый ответ на РИТ [20, 21]. Наибольшие трудности вызывает оценка дифференцировки клеток отдаленных метастазов ДРЩЖ.

Мы изучили взаимосвязь накопления радиоiodа и ^{18}F -ФДГ отдаленными метастазами ДРЩЖ с ответом на РИТ. Накопление радиоiodа метастазами положительно коррелировало с общей частотой ответа, тогда как поглощение ^{18}F -ФДГ — отрицательно. При накоплении только радиоiodа выявлена сильная положительная корреляция с общей частотой ответа, а при накоплении обоих индикаторов такая связь отсутствовала. Результаты нашего анализа подтверждают данные других исследований о том, что накопление ^{18}F -ФДГ метастазами может использоваться как предиктор

Таблица 1. Характеристика больных дифференцированным раком щитовидной железы с отдаленными метастазами в зависимости от ответа на радиойодтерапию**Table 1.** The characteristics of patients with metastatic differentiated thyroid cancer according to the radioiodine therapy response

Характеристика Characteristics	Все пациенты (n = 40) All patients (n = 40)	Пациенты с ответом на радиойодтерапию (n = 12) Patients with the radioiodine therapy response (n = 12)	Пациенты с отсутствием ответа на радиойодтерапию (n = 28) Patients without the radioiodine therapy response (n = 28)	p
Возраст на момент постановки диагноза, M ± m (min–max), лет Age at diagnosis, M ± m (min–max), years	57 ± 16 (24–80)	45 ± 21 (24–78)	62 ± 11 (40–80)	2,02
Пол, абс. (%): Sex, abs. (%): женский female мужской male	32 (80,0) 8 (20,0)	9 (75,0) 3 (25,0)	23 (82,1) 5 (17,9)	0,605
Гистологический вариант, абс. (%): Histological variant, abs. (%): папиллярный papillary фолликулярный follicular агрессивный aggressive	26 (65,0) 9 (23,5) 5 (12,5)	7 (58,3) 3 (25,0) 2 (16,7)	19 (67,9) 6 (21,4) 3 (10,7)	0,818
Локализация метастазов, абс. (%): Localization of metastases, abs. (%): легкие lung кости bone сочетание очагов different metastatic lesions	27 (67,5) 2 (5) 11 (27,5)	10 (83,4) 1 (8,3) 1 (8,3)	17 (60,7) 1 (3,6) 10 (35,7)	0,192
Результат сцинтиграфии всего тела с ¹³¹ I, абс. (%): ¹³¹ I whole-body scintigraphy result, abs. (%): положительный positive отрицательный negative	18 (45,0) 22 (55,0)	10 (83,4) 2 (16,7)	8 (28,6) 20 (71,4)	0,002
Результат позитронной эмиссионной томографии с применением ¹⁸ F- фтордезоксиглюкозы, совмещенной с компьютерной томографией, абс. (%): ¹⁸ F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography combined with computed tomography results, abs. (%): положительный positive отрицательный negative	33 (82,5) 7 (17,5)	7 (58,3) 5 (41,7)	26 (92,9) 2 (7,1)	0,009

отрицательного ответа на РИТ, даже при поглощении радиойода опухолевыми очагами [12, 22].

Ограниченность выводов нашего исследования обусловлена, во-первых, тем, что оно было ретроспективным и включало относительно небольшое число больных. Во-вторых, что более важно, большинство метастати-

ческих очагов не могут быть гистологически верифицированы из-за клинических ограничений.

Клинический пример

Больная А., 80 лет, с метастазами в легких фолликулярного РЩЖ после тиреоидэктомии. Через 4 нед после

Таблица 2. Зависимость общей частоты ответа от клинических характеристик и величины накопления ^{131}I и ^{18}F -фтордезоксиглюкозы
Table 2. Total response rate depending on the disease parameters and the degree of ^{131}I and ^{18}F -fluorodeoxyglucose uptake

Параметр Variable		Общая частота ответа Response rate		
		Отношение шансов Odds ratio	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	<i>p</i>
Возраст на момент постановки диагноза Age at diagnosis	<55 лет	1,909	0,630–5,789	0,253
	>55 лет	–	–	–
Пол Sex	Женский Female	0,652	0,128–3,314	0,605
	Мужской Male	–	–	–
Стимулированный тиреоглобулин Thyroglobulin level	<500 нг/мл <500 ng/ml	1,125	0,263–4,804	0,835
	>500 нг/мл >500 ng/ml	–	–	–
Накопление радиойода ^{131}I uptake	Наблюдается Yes	12,5	2,226–70,189	0,002
	Отсутствует No	–	–	–
Накопление ^{18}F -ФДГ ^{18}F -FDG uptake	Наблюдается Yes	0,108	0,017–0,678	0,009
	Отсутствует No	–	–	–
Согласованность накопления радиойода и ^{18}F -ФДГ Concordance ^{131}I uptake and ^{18}F -FDG uptake	Накопление обоих Both positive	3,0	0,726–12,393	0,122
	Накопление только радиойода ^{131}I only positive	13,500	1,315–138,621	0,01
	Накопление только ^{18}F -ФДГ ^{18}F -FDG only positive	0,043	0,005–0,387	0,001
	Отсутствие накопления Both negative	2,455	0,141–42,824	0,527

Примечание. ^{18}F -ФДГ – ^{18}F -фтордезоксиглюкоза.
Note. ^{18}F -FDG – ^{18}F -fluorodeoxyglucose.

хирургического этапа лечения проведена РИТ раствором натрия йодида (^{131}I) с активностью 4 ГБк. По данным посттерапевтической СВТ (рис. 1) выявлено высокое накопление ^{131}I , предполагающее хороший ответ на РИТ. При ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ через 1 мес после 1-го курса РИТ также отмечено значительное поглощение ^{18}F -ФДГ метастазами (рис. 2). После 2-го курса РИТ с активностью 5 ГБк наблюдалась структурная стабилизация опухолевого процесса (рентгенологическая картина метастазов в легких без динамики) и частичный метаболический ответ в виде снижения интенсивности накопления ^{131}I в легких и уровня ТГ. Однако уже к 3-му курсу РИТ, несмотря на положительный метаболический ответ, началось

структурное прогрессирование опухоли (увеличение опухолевых очагов в легких). Продолжительность жизни больной от начала РИТ составила всего 18 мес.

Заключение

У больных ДРШЖ с отдаленными метастазами для прогнозирования ответа на РИТ недостаточно одной посттерапевтической СВТ с ^{131}I . Современный гибридный метод – ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ – предоставляет важную дополнительную информацию для оценки и прогноза ответа на РИТ у больных метастатическим ДРШЖ, так как эти методы радионуклидной визуализации оценивают разные метаболические особенности

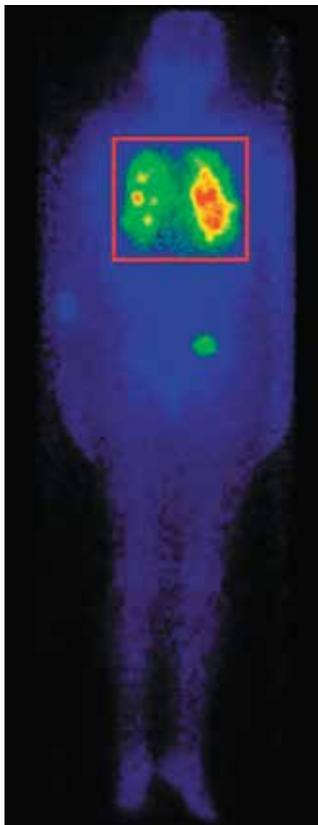


Рис. 1. Сцинтиграфия всего тела (передняя проекция) после курса радиойодтерапии. Диффузно-многоочаговое накопление ^{131}I (обозначено квадратом) в обоих легких (более интенсивное в левом легком), лимфатических узлах средостения — суммарно 30 % от уровня накопления всем телом, а также накопление в проекции костей таза слева — 1 % от уровня накопления всем телом

Fig. 1. Whole-body scintigraphy image (frontal view) after a course of radioiodine therapy. Diffuse multifocal ^{131}I uptake (square) in both lungs (more intense in the left lung) and mediastinal lymph nodes: 30 % of total radiocontrast agent uptake by the whole body; accumulation in the pelvis on the left side: 1 % of total radiocontrast agent uptake by the whole body

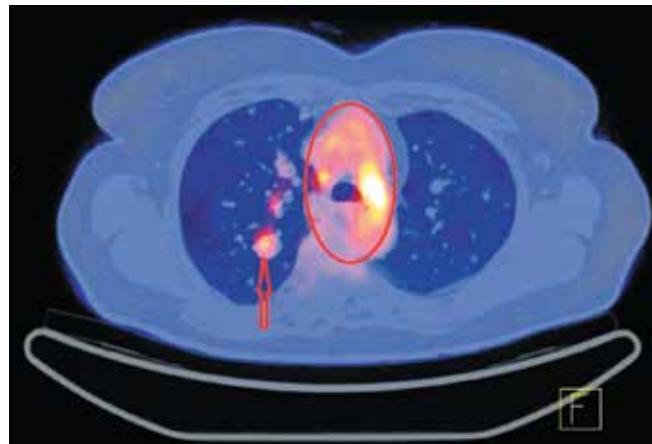


Рис. 2. Позитронная эмиссионная томография с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой, совмещенная с компьютерной томографией. Область грудной клетки в аксиальной проекции. В паренхиме обоих легких визуализированы множественные метаболически активные и неактивные образования размерами от 4×4 до 26×23 мм. Часть образований располагается на плевре. В средостении (обозначено овалом), корнях обоих легких (указаны стрелками) — множественные метаболически активные лимфатические узлы, местами сливающиеся в конгломераты

Fig. 2. ^{18}F -fluoride positron emission tomography/computed tomography image. Chest; axial view. Multiple metabolically active and inactive formations ranging from 4×4 mm to 26×23 mm are detected in the parenchyma of both lungs. Some formations are located on the pleura. Multiple metabolically active lymph nodes (merging into conglomerates in some areas) are seen in the mediastinum (oval) and the roots of both lungs (arrows)

клеток опухоли, по которым можно косвенно судить о степени дифференцировки клеток метастазов.

Учитывая данные литературы и результаты нашего анализа, применение ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ у больных ДРЩЖ с отдаленными метастазами можно рекомендовать на начальных этапах РЙТ для обеспечения персонализированного подхода к лечению и наблюдению самой сложной категории больных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Hong C.M., Lee W.K., Jeong S.Y. et al. Superiority of delayed risk stratification in differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy and radioactive iodine ablation. *Nucl Med Commun* 2014;35(11):1119–26. DOI: 10.1097/MNM.0000000000000183.
- Sampson E., Brierley J.D., Le L.W. et al. Clinical management and outcome of papillary and follicular (differentiated) thyroid cancer presenting with distant metastasis at diagnosis. *Cancer* 2007;110(7):1451–6. DOI: 10.1002/cncr.22956.
- O'Neill C.J., Oucharek J., Learoyd D., Sidhu S.B. Standard and emerging therapies for metastatic differentiated thyroid cancer. *Oncologist* 2010;15(2):146–56. DOI: 10.1634/theoncologist.2009-0190.
- Verburg F.A., Hanscheid H., Luster M. Radioactive iodine (RAI) therapy for metastatic differentiated thyroid cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2017;31(3):279–90. DOI: 10.1016/j.beem.2017.04.010.
- Chung J.-K., Cheon G.J. Radioiodine therapy in differentiated thyroid cancer: the first targeted therapy in oncology. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2014;29(3):233–9. DOI: 10.3803/EnM.2014.29.3.233.
- Haugen B.R., Alexander E.K., Bible K.C. et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2016;26(1):1–133. DOI: 10.1089/thy.2015.0020.
- Pacini F., Ito Y., Luster M. et al. Radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer: unmet needs and future directions. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2012;7(5):541–54. DOI: 10.1586/eem.12.36.
- Schlumberger M., Brose M., Elisei R. et al. Definition and management of radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2(5):356–8. DOI: 10.1016/s2213-8587(13)70215-8.

9. Durante C., Haddy N., Baudin E. et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(8):2892–9. DOI: 10.1210/jc.2005-2838.
10. Maxon H.R., Thomas S.R., Hertzberg V.S. et al. Relation between effective radiation dose and outcome of radioiodine therapy for thyroid cancer. *N Engl J Med* 1983;309(16):937–41. DOI: 10.1056/NEJM198310203091601.
11. Castro M.R., Bergert E.R., Goellner J.R. et al. Immunohistochemical analysis of sodium iodide symporter expression in metastatic differentiated thyroid cancer: correlation with radioiodine uptake. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(11):5627–32. DOI: 10.1210/jcem.86.11.8048.
12. Kang S.Y., Bang J.-I., Kang K.W. et al. FDG PET/CT for the early prediction of RAI therapy response in patients with metastatic differentiated thyroid carcinoma. *PLoS One* 2019;14(6):e0218416. DOI: 10.1371/journal.pone.0218416.
13. Feine U., Lietzenmayer R., Hanke J.P. et al. [¹⁸F]FDG whole-body PET in differentiated thyroid carcinoma. Flip-flop in uptake patterns of ¹⁸F-FDG and ¹³¹I (In German). *Nuklearmedizin* 1995;34(4):127–34.
14. Duarte P.S., Marin J.F.G., de Carvalho J.W.A. et al. Iodine/FDG “flip-flop” phenomenon inside a large metastatic thyroid cancer lesion better characterized on SPECT/CT and PET/CT studies. *Clin Nucl Med* 2018;43(6):436–8. DOI: 10.1097/RLU.0000000000002046.
15. Pace L., Klain M., Salvatore B. et al. Prognostic role of ¹⁸F-FDG PET/CT in the postoperative evaluation of differentiated thyroid cancer patients. *Clin Nucl Med* 2015;40(2):111–5. DOI: 10.1097/RLU.0000000000000621.
16. Min J.J., Chung J.K., Lee Y.J. et al. Relationship between expression of the sodium/iodide symporter and ¹³¹I uptake in recurrent lesions of differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med* 2001;28(5):639–45.
17. Chung J.K. Sodium iodide symporter: its role in nuclear medicine. *J Nucl Med* 2002;43(9):1188–200.
18. Moon S.H., Oh Y.L., Choi J.Y. et al. Comparison of ¹⁸F-fluorodeoxyglucose uptake with the expressions of glucose transporter type 1 and Na⁺/I⁻ symporter in patients with untreated papillary thyroid carcinoma. *Endocr Res* 2013;38(2):77–84. DOI: 10.3109/07435800.2012.713426.
19. Kim S., Chung J.K., Min H.S. et al. Expression patterns of glucose transporter-1 gene and thyroid specific genes in human papillary thyroid carcinoma. *Nucl Med Mol Imaging* 2014;48(2):91–7. DOI: 10.1007/s13139-013-0249-x.
20. Deandreis D., Al Ghuzlan A., Leboulloux S. et al. Do histological, immunohistochemical and metabolic (radioiodine and fluorodeoxyglucose uptakes) patterns of metastatic thyroid cancer correlate with patient outcome? *Endocr Relat Cancer* 2011;18(1):159–69. DOI: 10.1677/ERC-10-0233.
21. Rivera M., Ghossein R.A., Schoder H. et al. Histopathologic characterization of radioactive iodine-refractory fluorodeoxyglucose positron emission tomography-positive thyroid carcinoma. *Cancer* 2008;113(1):48–56. DOI: 10.1002/cncr.23515.
22. Liu M., Cheng L., Jin Y. et al. Predicting ¹³¹I-avidity of metastases from differentiated thyroid cancer using ¹⁸F-FDG PET/CT in postoperative patients with elevated thyroglobulin. *Sci Rep* 2018;8(1):4352. DOI: 10.1038/s41598-018-22656-4.

Вклад авторов

Т.М. Гелиашвили: разработка дизайна исследования, критический анализ литературы, написание первоначального варианта статьи, утверждение ее окончательного варианта;

А.В. Важенин, Т.П. Березовская: обсуждение дизайна и первоначального варианта статьи, утверждение ее окончательного варианта;

Н.Г. Афанасьева, Е.Б. Васильева, П.И. Гарбузов, В.В. Крылов: критический анализ литературы, утверждение окончательного варианта статьи.

Authors' contributions

T.M. Geliashvili: design proposal, critical literature analysis, writing of the draft of the article, approval of its final version;

A.V. Vazhenin, T.P. Berezovskaya: discussion of the design and the draft of the article, approval of its final version;

N.G. Afanasyeva, E.B. Vasilyeva, P.I. Garbuzov, V.V. Krylov: critical literature analysis, approval of the final version of the article.

ORCID авторов/ORCID of authors

Т.М. Гелиашвили/T.M. Geliashvili: <https://orcid.org/0000-0003-4122-9285>

А.В. Важенин/A.V. Vazhenin: <http://orcid.org/0000-0002-7912-9039>

Е.Б. Васильева/E.B. Vasilyeva: <http://orcid.org/0000-0003-1285-2182>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

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

Статья поступила: 05.10.2019. Принята к публикации: 29.11.2019.

Article received: 05.10.2019. Accepted for publication: 29.11.2019.

Ультразвуковая диагностика метастазов в лимфатических узлах шеи II–IV уровней у больных с впервые установленным диагнозом папиллярного рака щитовидной железы

В.С. Паршин, А.А. Веселова, В.С. Медведев, С.А. Иванов, А.Д. Каприн

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

Контакты: Владимир Сергеевич Паршин parshin@mrrc.obninsk.ru

Цель исследования – оценить возможности ультразвукового исследования (УЗИ) в диагностике метастазов папиллярного рака щитовидной железы (ПРЩЖ) в лимфатических узлах (ЛУ) шеи II–IV уровней.

Материалы и методы. У 97 пациентов с впервые установленным диагнозом ПРЩЖ выполнено хирургическое удаление подкожной жировой клетчатки шеи II–IV уровней. В дооперационный период у всех пациентов проведено УЗИ шеи. Результаты верифицированы гистологическим методом.

Результаты. Метастазы в ЛУ шеи II–IV уровней выявлены по данным УЗИ у 82 (84,5 %) пациентов, по гистологическим данным – у 86 (88,6 %). Чувствительность УЗИ составила 93 %, специфичность – 81 %, точность – 91 %, прогностическая ценность положительного результата – 97 %, отрицательного результата – 60 %. В 443 (27,3 %) из 1620 удаленных ЛУ метастазы были подтверждены гистологическим методом. При этом по данным УЗИ они имелись в 422 (26,0 %) ЛУ. При внутриорганных опухолях метастазы наблюдались в 94,1 % случаев, при внеорганных – в 87,5 %. Солитарные опухоли давали метастазы в 86,5 % случаев, мультицентрические – в 92,1 %. Множественные метастазы выявлены в 89,5 %, одиночные – в 10,5 %.

Заключение. УЗИ оказалось высокоинформативным методом выявления метастазов ПРЩЖ в ЛУ шеи II–IV уровней шеи и может стать базовым методом достижения данной диагностической цели.

Ключевые слова: папиллярный рак щитовидной железы, метастазы II, III, IV уровней шеи, ультразвуковое исследование, гистологическая верификация

Для цитирования: Паршин В.С., Веселова А.А., Медведев В.С. и др. Ультразвуковая диагностика метастазов в лимфатических узлах шеи II–IV уровней у больных с впервые установленным диагнозом папиллярного рака щитовидной железы. Опухоли головы и шеи 2019;9(4):17–23.

DOI: 10.17650/2222-1468-2019-9-4-17-23

Ultrasound diagnosis of cervical levels II–IV lymph node metastasis in patients with first diagnosed papillary thyroid cancer

V.S. Parshin, A.A. Veselova, V.S. Medvedev, S.A. Ivanov, A.D. Kaprin

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

The study objective is to explore the potentialities of ultrasound in the detection of metastasis from papillary thyroid cancer (PTC) to cervical lymph nodes in levels II–IV.

Materials and methods. In 97 patients with first diagnosed PTC, surgical removal of the cervical lymph node-bearing fat at levels II–IV was performed. All patients underwent preoperative neck ultrasound. The results were verified by histology.

Results. Cervical levels II–IV lymph node metastases were revealed in 82 (84,5 %) cases by sonography and in 86 (88,6 %) cases by histology. Ultrasound showed a sensitivity of 93 %, specificity of 81 %, accuracy of 91 %, positive predictive value of 97 % and negative predictive value of 60 %. Of 1620 removed lymph nodes, 443 (27,3 %) showed metastases confirmed by histology. Sonography revealed 422 (26,0 %) metastatic lymph nodes. Metastasis from intra-thyroid tumors was noted in 94,1 % and from extra-thyroid tumors in 87,5 % of patients. Metastasis from solitary tumors occurred in 86,5 % and from multicentric tumors in 92,1 % of cases. Multiple metastases made up 89,5 % and solitary metastases – 10,5 %.

Conclusion. Sonography is a highly informative diagnostic imaging method in detecting metastasis from PTC to levels II–IV cervical lymph nodes and can be used for basic assessment of thyroid abnormalities.

Key words: papillary thyroid cancer, cervical levels II–IV lymph node metastases, ultrasound, histological verification

For citation: Parshin V.S., Veselova A.A., Medvedev V.S. et al. Ultrasound diagnosis of cervical levels II–IV lymph node metastasis in patients with first diagnosed papillary thyroid cancer. Opuholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2019;9(4):17–23. (In Russ.).

Введение

Качество жизни больных с впервые установленным диагнозом папиллярного рака щитовидной железы (ПРЩЖ) во многом определяется объемом оперативного лечения. Известна высокая способность ПРЩЖ к метастазированию в лимфатические узлы (ЛУ) шеи [1, 2], поэтому тиреоидэктомия обычно сочетается с профилактической лимфодиссекцией VI уровня и/или II–IV уровней.

В абсолютном большинстве иностранных источников определяют локализацию метастазов в соответствии со схемой уровней шейных ЛУ, предложенной Американской академией оториноларингологии и хирургии головы и шеи (American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery) [3]. В отечественной научной литературе также стали появляться публикации с точным указанием уровня локализации метастазов [4]. Локализация метастаза считается одним из критериев прогноза (наряду с прочими клиническими данными) [5–7].

Для диагностики метастазов ПРЩЖ в ЛУ шеи широко используют ультразвуковое исследование (УЗИ), в меньшей степени – компьютерную томографию [8, 9]. Информативность УЗИ в диагностике метастазов в ЛУ II–IV уровней, по зарубежным данным, приближается к 100 % [10]. Количество отечественных публикаций по данному вопросу невелико.

Цель исследования – оценить возможности УЗИ в диагностике метастазов ПРЩЖ в ЛУ шеи II–IV уровней.

Материалы и методы

Состояние ЛУ шеи II–IV уровней оценено у 97 больных с впервые установленным диагнозом ПРЩЖ. Всем пациентам выполнена тиреоидэктомия, лимфодиссекция II–IV уровней. До операции проводили УЗИ шеи, а после нее – гистологическую верификацию метастазов в ЛУ II–IV уровней шеи. Иными словами, результаты УЗИ были верифицированы гистологическим методом.

В результате хирургического лечения удалено 1620 ЛУ II–IV уровней. Внутриорганный ПРЩЖ наблюдался у 17 из 97 больных, внеорганный – у 80. Солитарный ПРЩЖ имел место у 59 пациентов, мультицентрический – у 38.

В настоящей работе использована классификация TNM, в которой метастазы в ЛУ II–IV уровней кодируются как N1b, а категория T претерпела изменения. Внутриорганные опухоли кодируются как T1a, T1b, T2 и T3a, внеорганные – T3b, T4a и T4b [11]. Информативность УЗИ рассчитывали по «золотому стандарту» [12].

Результаты

У пациентов с ПРЩЖ всех категорий pT метастазы при УЗИ обнаружены в клетчатке II–IV уровней в 82 (84,5 %) случаев. По данным гистологического исследования в ЛУ указанных уровней метастазы выявлены у 86 (88,6 %) пациентов.

Исходя из представленных данных, определена информативность УЗИ: чувствительность составила 93 %, специфичность – 81 %, точность – 91 %, прогностическая ценность положительного результата – 97 %, отрицательного результата – 60 %.

В 443 (27,3 %) из 1620 удаленных ЛУ метастазы были подтверждены гистологическим методом. При этом по данным УЗИ они имелись в 422 (26,0 %) ЛУ.

Внутриорганный и внеорганный локализация ПРЩЖ оценена по результатам послеоперационного гистологического исследования. У пациентов с ПРЩЖ почти всех категорий pT выявлено совпадение данных УЗИ и гистологических заключений о наличии метастазов. Расхождение в 5 % установлено только при внеорганных опухолях (табл. 1).

Установлено, что метастазы наблюдаются как при солитарных, так и при мультицентрических опухолях (табл. 2).

Большинство метастазов в ЛУ II–IV уровней шеи имели множественный характер, тогда как одиночные метастазы составляли не более 10 % (табл. 3). Множественные

Таблица 1. Число больных с метастазами в лимфатических узлах II–IV уровней шеи при внутриорганных и внеорганных опухолях

Table 1. Number of patients with intraorgan or extraorgan tumors and cervical lymph node metastases (level II–IV)

Метод выявления Method of detection	Пациенты с внутриорганными опухолями (pT1–3a) (n = 17) Patients with intraorgan tumors (pT1–3a) (n = 17)		Пациенты с внеорганными опухолями (pT3b–4b) (n = 80) Patients with extraorgan tumors (pT3b–4b) (n = 80)		Всего Total	p
	абс. abs.	%	абс. abs.	%		
Ультразвуковой Ultrasound	16	94,1	66	82,5	82	>0,1
Гистологический Histology	16	94,1	70	87,5	86	>0,1

Таблица 2. Число больных с метастазами в лимфатических узлах II–IV уровней шеи при солитарных и мультицентрических опухолях

Table 2. Number of patients with solitary and multicentric tumors and cervical lymph node metastases (level II–IV)

Метод выявления Method of detection	Пациенты с солитарными опухолями (n = 59) Patients with solitary tumors (n = 59)		Пациенты с мультицентрическими опухолями (n = 38) Patients with multicentric tumors (n = 38)		Всего Total	p
	абс. abs.	%	абс. abs.	%		
Ультразвуковой Ultrasound	49	83,0	33	86,8	82	>0,1
Гистологический Histology	51	86,5	35	92,1	86	>0,1

Таблица 3. Число больных с одиночными и множественными метастазами в лимфатических узлах II–IV уровней шеи

Table 3. Number of patients with single and multiple cervical lymph node metastases (level II–IV)

Метод выявления Method of detection	Пациенты с одиночными метастазами Patients with single cervical lymph node metastases		Пациенты с множественными метастазами Patients with multiple cervical lymph node metastases		Всего Total
	абс. abs.	%	абс. abs.	%	
Ультразвуковой Ultrasound	5	6,1	77	89,5	82
Гистологический Histology	9	10,5	77	89,5	86

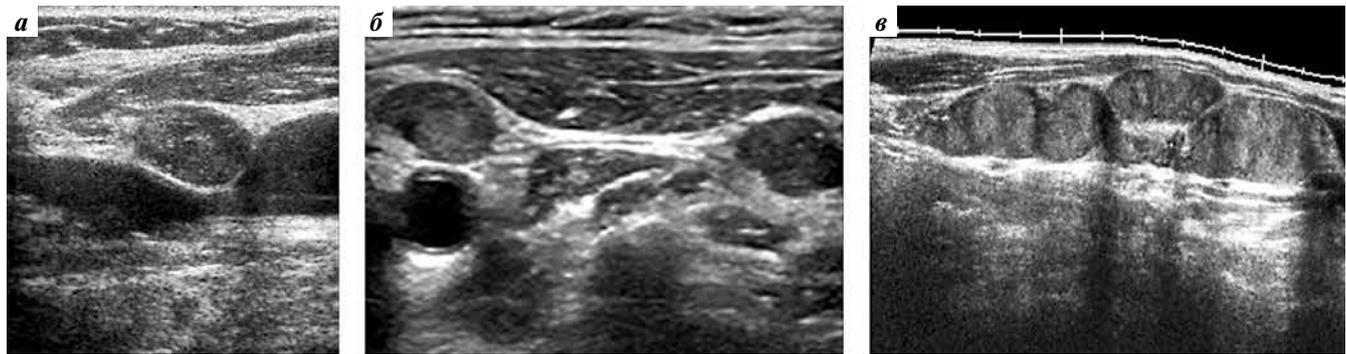


Рис. 1. Ультразвуковое исследование: а – одиночный метастаз; б – множественные метастазы на одном уровне; в – конгломерат метастазов протяженностью 10 см

Fig. 1. Ultrasound images: a – single metastasis; б – multiple metastases at the same level; в – conglomerate of metastases with a length of 10 cm

метастазы могли иметь вид конгломератов, и в этом случае подсчет их количества был затруднен (рис. 1).

Из 77 больных с множественными метастазами у 33 (42,9 %) они локализовались на одном уровне, у 44 (57,1 %) – на нескольких уровнях, причем у 4 (9 %) пациентов множественные метастазы представляли собой конгломераты, расположенные на нескольких уровнях.

Среди 82 больных с метастазами, выявленными при УЗИ, у 76 (92,7 %) метастазы были исключительно тканевой природы, а у 6 больных метастазы имели жидкостный компонент (рис. 2).

Кроме того, УЗИ позволило оценить состояние капсулы метастаза и степень врастания опухоли в соседние анатомические структуры. При морфологической верификации подтверждено разрушение капсулы метастаза у 11 (12,8 %) из 86 пациентов. У 3 из них наблюдалось врастание опухоли в просвет сосуда (рис. 3).

При УЗИ максимальный размер метастазов составил <1 см в 72 % случаев, от 1,1 до 2,0 см – в 24 %, >2 см – в 4 %.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что УЗИ оказалось высокоинформативным методом выявления метастазов в ЛУ II–IV уровней шеи у пациентов с впервые установленным диагнозом ПРЩЖ.

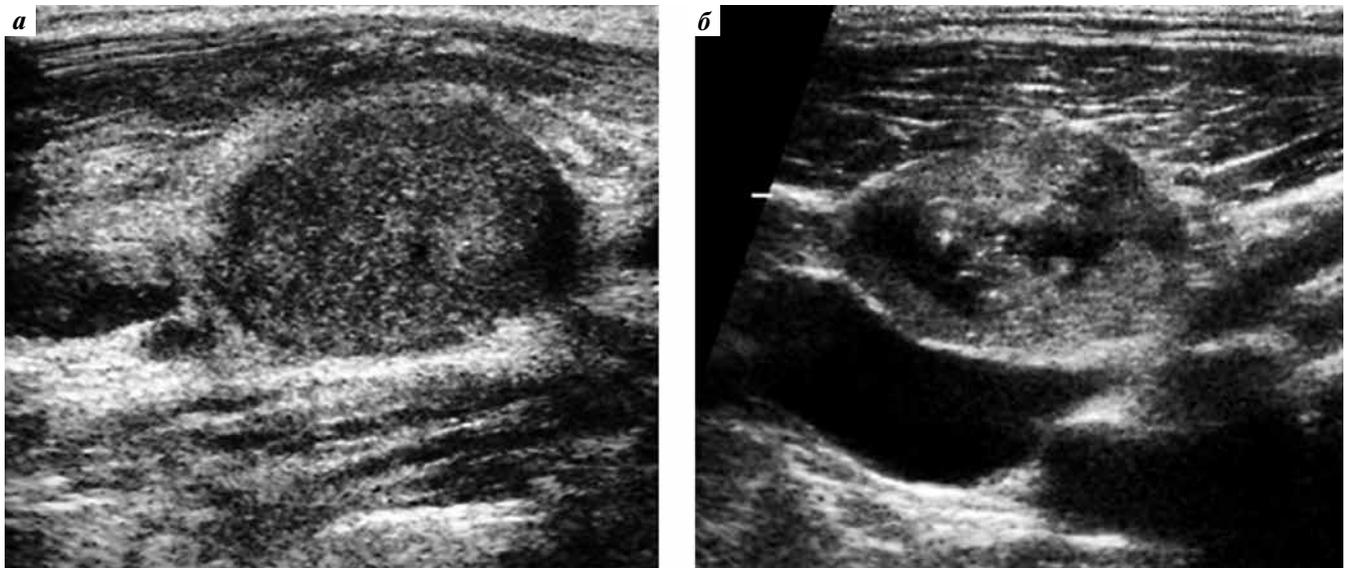


Рис. 2. Ультразвуковое исследование: а – метастаз тканевой природы; б – метастаз с жидкостным компонентом

Fig. 2. Ultrasound images: a – tissue metastasis; б – metastasis with a liquid component

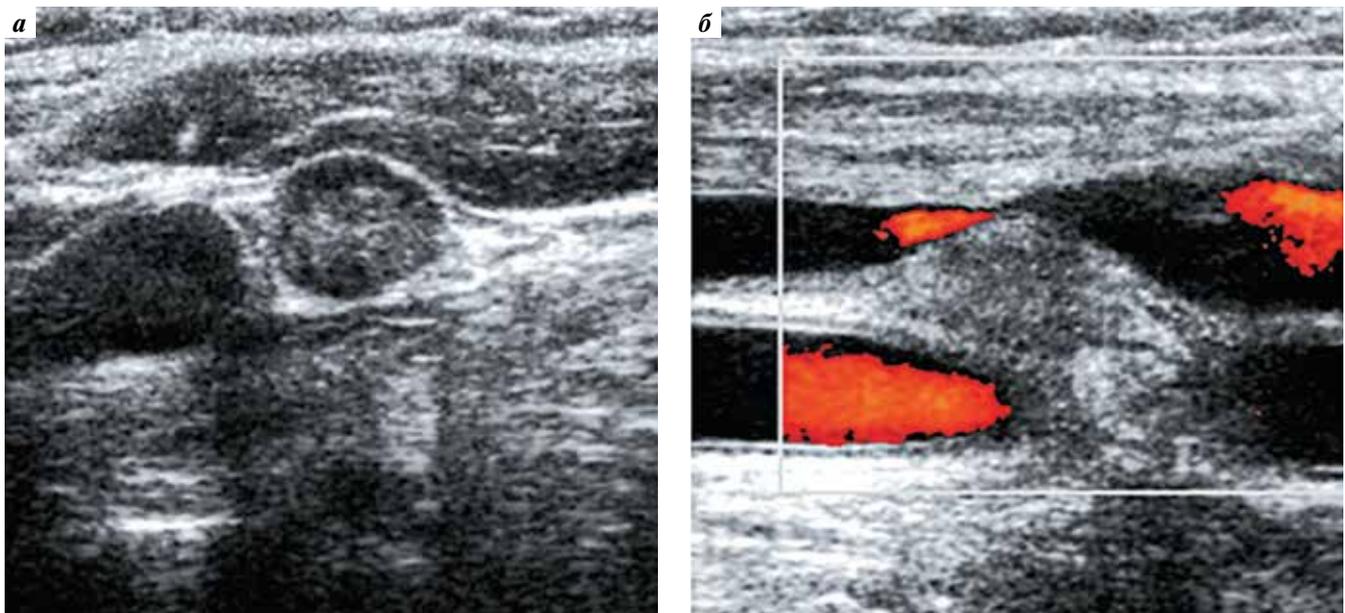


Рис. 3. Ультразвуковое исследование: а – метастаз в капсуле; б – метастаз с разрушенной капсулой, врастающий в просвет сосуда

Fig. 3. Ultrasound images: a – metastasis in the capsule; б – metastasis with a destroyed capsule invading the vessel

Обсуждение

В соответствии со схемой уровней шейных ЛУ, предложенной Американской академией оториноларингологии и хирургии головы и шеи, пространство II–IV уровней шеи ограничено сверху – основанием черепа, снизу – ключицей, спереди – латеральным краем грудино-подъязычной и шилоподъязычной мышц, сзади – задним краем грудино-ключично-сосцевидной мышцы [3, 13, 14]. Мы далее не детализировали локализацию ЛУ и не делили их на ЛУ на II, III и IV уровня, так как

в среднем у 1 пациента удаляли 16,7 ЛУ, поэтому потребовалась бы очень долгая и кропотливая работа для такой точной маркировки. Мы ограничились оценкой бокового уровня в целом.

При УЗИ использовали 2 группы критериев диагностики метастазов – обязательные и дополнительные. К обязательным критериям относятся наличие дополнительного объемного образования в жировой клетчатке шеи любого уровня, соотношение глубины к ширине метастаза в поперечной плоскости сканирования,

дифференцировка коркового и мозгового слоев, экзогенность тканевого компонента, границы, форма, контуры образования, васкуляризация, размеры, природа метастаза. К дополнительным критериям, которые могли отсутствовать, относятся наличие микрокальцинатов без дорсального стирания эхосигнала, наличие 2 метастазов на 1 уровне, компрессия вены, наличие крупных кальцинатов с дорсальным стиранием эхосигнала, наличие конгломератов, проникновение метастаза в просвет сосуда, проникновение метастаза в мышцу.

Совокупность указанных признаков позволяла утверждать, что в клетчатке II–IV уровня шеи найден метастаз ПРЩЖ. При этом необходимо помнить, что у пациента выявлен ПРЩЖ, имеющий конкретные признаки [14–17].

Из 97 больных ПРЩЖ метастазы на II–IV уровнях верифицированы по гистологическим данным у 86 (88,7 %) больных. При УЗИ выявлены метастазы у 82 (84,5 %) больных. Различие крайне незначительное. Полученные нами показатели занимают промежуточное положение среди аналогичных данных, опубликованных в других работах по данной проблеме. Так, F.M. Girardi и соавт. обследовали 317 больных ПРЩЖ и выявили метастазы в ЛУ бокового уровня шеи в 9,4 % случаев [18]. N. Onoda и соавт. сообщили о том, что частота обнаружения метастазов в ЛУ бокового уровня шеи достигает 37,7 % (обследован 501 пациент) [19]. Ряд авторов сообщает, что этот показатель варьирует от 35,5 до 74,0 % [20–24]. Такой разброс данных связан с тем, что число оперированных больных с метастазами в ЛУ на данных уровнях ограничено.

В нашем исследовании метастаз верифицирован не в каждом удаленном ЛУ: лишь 443 (27,3 %) из 1620 узлов были поражены метастазами. N. Onoda и соавт. обнаружили метастазы в 12,6 % из 1260 удаленных ЛУ II–IV уровней шеи [19]. H.S. Hwang и соавт. по-

казали, что чувствительность и специфичность УЗИ в диагностике метастазов в ЛУ II–IV уровней шеи достигает 100 % [10].

Сравнив частоту выявления метастазов при 17 внутриорганных и 80 внеорганных опухолях, мы установили, что метастазы в ЛУ II–IV уровней шеи наблюдались при обоих типах опухолей, более того, оказалось, что при внутриорганных опухолях метастазы наблюдались даже чаще, чем при внеорганных – соответственно в 94,1 и 87,5 % случаев. При солитарных и мультицентрических опухолях метастазы в ЛУ II–IV уровней шеи обнаружены соответственно в 86,5 и 92,1 % случаев. Одиночные метастазы наблюдались в 10,5 % случаев, множественные – в 89,5 %. Множественные метастазы могли локализоваться на одном или нескольких уровнях. Эти данные соотносятся с результатами других исследований: Y. Gong и соавт. (одноуровневое поражение – в 19,5 % случаев, многоуровневое – в 61 %) [22], M. Merdad и соавт. (многоуровневое поражение в 73 % случаев) [23], H. Keum и соавт. (множественные метастазы в 77,8 % случаев) [25].

Заключение

Таким образом, дооперационное УЗИ шеи обеспечивает очень высокую точность диагностики. Понимание закономерностей метастазирования при солитарных и мультицентрических опухолях, внутриорганным и внеорганным распространением позволяет выполнять УЗИ на принципиально ином клиническом уровне. Специалисты Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба (филиала Научного медицинского исследовательского центра радиологии), в котором выполнена данная работа, на протяжении многих лет успешно внедряют в свою повседневную практику новейшие результаты клинических исследований [26].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Пачес А.И. Опухоли головы и шеи. Клиническое руководство. М.: Практическая медицина, 2013. 478 с. [Paches A.I. Head and neck tumors. Clinical manual. Moscow: Prakticheskaya meditsina, 2013. 478 p. (In Russ.)].
2. Merdad M., Eskander A., Kroeger T., Freeman J.L. Metastatic papillary thyroid cancer with lateral neck disease: pattern of spread by level. *Head Neck* 2013;35(10):1439–42. DOI: 10.1002/hed.23149.
3. Субраманян С., Любаев В.Л., Бржезовский В.Ж., Айдарбекова А.А. Классификация лимфатических узлов шеи: необходимость перехода на современную классификацию в онкологической практике. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2006; 17(3):54–9. [Subramanian S., Lyubaev V.L., Brzhezovsky V.Zh., Aidarbekova A.A. Classification of neck lymphnodes: the need for adapting the contemporary classification in oncology practice. Vestnik RONC im. N.N. Blokhina RAMN = Journal of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of the RAMS 2006;17(3):54–9. (In Russ.)].
4. Румянцев П.О. Профилактическая центральная лимфодиссекция (VI уровня) при папиллярном раке щитовидной железы. Эндокринная хирургия 2015;9(1):35–41. [Rumiantsev P.O. Prophylactic central lymph node dissection (VI level) in papillary thyroid cancer. *Endocrinnaya khirurgia = Endocrine Surgery* 2015;9(1):35–41. (In Russ)]. DOI: 10.14341/serg2015135-41.
5. Park J.H., Lee Y.S., Kim B.W. et al. Skip lateral neck node metastases in papillary thyroid carcinoma. *World J Surg* 2012;36(4):743–7. DOI: 10.1007/s00268-012-1476-5.
6. Каприн А.Д., Галкин В.Н., Жаворонков Л.П. и др. Синтез фундаментальных и прикладных исследований – основа обеспечения высокого уровня научных результатов и внедрения их в медицинскую практику. Радиация и риск 2017;26(2):26–40.

- [Kaprin A.D., Galkin V.N., Zhavoronkov L.P. et al. Synthesis of basic and applied research is the basis of obtaining high-quality findings and translating them into clinical practice. *Radiacija i risk = Radiation and Risk* 2017;26(2):26–40. (In Russ.)]. DOI: 10.21870/0131-3878-2017-26-2-26-40.
7. Каприн А.Д., Мардынский Ю.С., Смирнов В.П. и др. К истории развития лучевой терапии (часть I). *Biomedical Photonics* 2019;8(1):52–62. [Kaprin A.D., Mardinskiy Yu.S., Smirnov V.P. et al. The history of radiation therapy (part I). *Biomedical Photonics* 2019;8(1):52–62. (In Russ.)]. DOI: 10.24931/2413-9432-2019-8-1-52-62.
 8. Liu Z., Zeng W., Liu C. et al. Diagnostic accuracy of ultrasonographic features for lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma: a single center retrospective study. *World J Surg Oncol* 2017;15(1):32. DOI: 10.1186/s12957-017-1099-2.
 9. Mizrachi A., Feinmesser R., Bachar G. et al. Value of ultrasound in detecting central compartment lymph node metastases in differentiated thyroid carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2014;271(5):1215–8. DOI: 10.1007/s00405-013-2636-4.
 10. Hwang H.S., Orloff L.A. Efficacy of preoperative neck ultrasound in the detection of cervical lymph node metastasis from thyroid cancer. *Laryngoscope* 2011;121(3):487–91. DOI: 10.1002/lary.21227.
 11. TNM: Классификация злокачественных опухолей. Под ред. Дж.Д. Брайерли, М.К. Господарович, К. Виттекинда. Пер. с англ. и научн. ред. Е.А. Дубовой, К.А. Павлова. 2-е изд. на русском языке. М.: Логосфера, 2018. 344 с. [TNM Classification of malignant tumors. Ed. by J.D. Brierley, M.K. Gospodarowicz, C. Wittekind. Transl. from English and scientific editing by E.A. Dubova, K.A. Pavlov. 2nd edn in Russian. Moscow: Logosfera, 2018. 344 p. (In Russ.)].
 12. Трухачева Н.В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica. М.: Геотар-Медиа, 2013. 384 с. [Trukhacheva N.V. Mathematical statistics in medical and biological research using the Statistics package. Moscow: Geotar-Media, 2013. 384 p. (In Russ.)].
 13. Ша Дж.П., Пател С.Дж., Сингх Б. Хирургия и онкология головы и шеи. Пер. с англ. под ред. И.В. Решетова. М.: Т8 Издательские технологии, 2016. 838 с. [Shah J.P., Patel S.J., Singh B. Surgery and oncology of the head and neck. Transl. from English ed. by I.V. Reshetov. Moscow: T8 Izdatelskie tekhnologii, 2016. 838 p. (In Russ.)].
 14. Бэскин Г.Дж., Дюик Д.С., Левин Р.Э. Ультразвуковое исследование щитовидной железы. Пер. с англ. под ред. В.Э. Ванушко, А.М. Артемовой, П.В. Белоусова. М.: Геотар-Медиа, 2018. 432 с. [Baskin H.J., Duick D.S., Levine R.A. Thyroid ultrasound and ultrasound-guided FNAю Transl. from English ed. by V.E. Vanushko, A.M. Artemova, P.V. Belousov. Moscow: Geotar-Media, 2018. 432 p. (In Russ.)].
 15. Parshin V.S., Yamashita S., Tsyb A.F. Ultrasound diagnosis of thyroid diseases in Russia. Obninsk – Nagasaki, 2013. 147 p.
 16. Паршин В.С. Ультразвуковая диагностика заболеваний щитовидной железы и эффективность ультразвукового скрининга в раннем выявлении рака и других заболеваний. М.: Книга по требованию, 2013. 180 с. [Parshin V.S. Ultrasound diagnosis of thyroid diseases and effectiveness of ultrasound screening in early detection of cancer and other diseases. Moscow: Kniga po trebovaniyu, 2013. 180 p. (In Russ.)].
 17. Чиссов В.И., Трофимова Е.Ю. Ультразвуковое исследование лимфатических узлов в онкологии. Практическое руководство. М.: Стром, 2003. 112 с. [Chissov V.I., Trofimova E.Yu. Ultrasound examination of lymph nodes in oncology. Practical manual. Moscow: Strom, 2003. 112 p. (In Russ.)].
 18. Girardi F.M., Barra M.B., Zettler C.G. Predictive factors for lymph node metastasis in solitary papillary thyroid carcinomas: a retrospective study. *Pathol Oncol Res* 2015;21(1):59–64. DOI: 10.1007/s12253-014-9788-4.
 19. Onoda N., Ishikawa T., Kawajiri H. et al. Pattern of initial metastasis in the cervical lymph node from papillary thyroid carcinoma. *Surg Today* 2013;43(2):178–84. DOI: 10.1007/s00595-012-0228-3.
 20. Hei H., Song Y., Qin J. Individual prediction of lateral neck metastasis risk in patients with unifocal papillary thyroid carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2019;45(6):1039–45. DOI: 10.1016/j.ejso.2019.02.016.
 21. Hughes D.T., Doherty G.M. Central neck dissection for papillary thyroid cancer. *Cancer Control* 2011;18(2):83–8. DOI: 10.1177/107327481101800202.
 22. Gong Y., Yang J., Yan S. et al. Pattern of and clinicopathologic risk factors for lateral lymph node metastases in papillary thyroid carcinoma patients with lateral cervical lymphadenopathy. *Medicine (Baltimore)* 2018;97(36):12263. DOI: 10.1097/MD.00000000000012263.
 23. Merdad M., Eskander A., Kroeker T., Freeman J.L. Metastatic papillary thyroid cancer with lateral neck disease: pattern of spread by level. *Head Neck* 2013;35(10):1439–42. DOI: 10.1002/hed.23149.
 24. Yang J., Gong Y., Yan S. et al. Risk factors for level V lymph node metastases in solitary papillary thyroid carcinoma with clinically lateral lymph node metastases. *Cancer Med* 2016;5(8):2161–8. DOI: 10.1002/cam4.792.
 25. Keum H.S., Ji Y.B., Ki J.M. et al. Optimal surgical extent of lateral and central neck dissection for papillary thyroid carcinoma located in one lobe with clinical lateral lymph node metastasis. *World J Surg Oncol* 2012;10:221. DOI: 10.1186/1477-7819-10-221.
 26. Каприн А.Д., Смирнов В.П., Иванов С.А. и др. История развития лучевой терапии: лучевая диагностика в МРНЦ им. А.Ф. Цыба. *Biomedical Photonics* 2019;8(2):47–50. [Kaprin A.D., Smirnov V.P., Ivanov S.A. et al. The history of the radiation therapy: radiation diagnosis in the A. Tsyb MRRC. *Biomedical Photonics* 2019;8(2):47–50. (In Russ.)].

Вклад авторов

В.С. Паршин: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи;

А.А. Веселова: анализ полученных данных, написание текста статьи;

В.С. Медведев: получение данных для анализа;

А.Д. Каприн, С.А. Иванов: разработка дизайна исследования.

Authors' contributions

V.S. Parshin: developing the research design, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing;

A.A. Veselova: obtaining data for analysis, article writing;

V.S. Medvedev: obtaining data for analysis;

A.D. Kaprin, S.A. Ivanov: developing the research design.

ORCID авторов/ORCID of authors

В.С. Паршин/V.S. Parshin: <https://orcid.org/0000-0002-0104-481X>

А.А. Веселова/A.A. Veselova: <https://orcid.org/0000-0002-7586-1265>

В.С. Медведев/V.S. Medvedev: <https://orcid.org/0000-0001-9457-3034>

А.Д. Каприн/A.D. Kaprin: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

С.А. Иванов/S.A. Ivanov: <https://orcid.org/0000-0001-7689-6032>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

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

Статья поступила: 18.09.2019. **Принята к публикации:** 13.10.2019.

Article received: 18.09.2019. **Accepted for publication:** 13.10.2019.

Позитронная эмиссионная томография с ^{18}F -фторэтилтирозином, совмещенная с компьютерной томографией, и перфузионная компьютерная томография в комплексной диагностике глиальных опухолей головного мозга

А.И. Пронин, М.Б. Долгушин, Д.В. Сашин, Н.А. Мещерякова, О.Д. Рыжова, Т.Г. Гаспарян
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Артем Игоревич Пронин pronin-a-i@yandex.ru

Цель исследования — оценка возможностей комплекса методов визуализации (позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) с ^{18}F -фторэтилтирозином, совмещенной с компьютерной томографией (КТ), и перфузионной КТ) в дифференциальной диагностике глиальных опухолей головного мозга разной степени злокачественности.

Материалы и методы. В исследование включены 102 пациента с глиальными опухолями головного мозга. В 1-ю группу вошли 38 (37,26 %) пациентов с глиальными образованиями I–II степени злокачественности; во 2-ю группу — 64 (62,74 %) пациента с глиомами III–IV степени. Перфузионная КТ выполнена у 20 (52,6 %) пациентов 1-й группы и 37 (57,8 %) пациентов 2-й группы. Исследованы чувствительность и специфичность таких показателей, как максимальный уровень накопления радиофармпрепарата (maxSUV) и отношение maxSUV в патологическом очаге к уровню накопления в неизмененном веществе головного мозга (TBR), в сочетании с показателями перфузионной КТ (скорость мозгового кровотока CBF, объем мозгового кровотока CBV, сосудистая проницаемость FED).

Результаты. Наибольшую диагностическую точность имели показатели maxSUV (чувствительность и специфичность соответственно 81 и 82 %, пороговое значение 2,51, AUC 0,87), TBR (чувствительность и специфичность 90,6 и 81,6 %, пороговое значение 2,07, AUC 0,89) на 1-м этапе сканирования. При комплексной оценке данных перфузионной КТ и ПЭТ/КТ с ^{18}F -фторэтилтирозином установлено, что чувствительность и специфичность сочетания TBR и CBF составляют соответственно 97,1 и 94,4 %, сочетания TBR и CBV — 96,6 и 94,4 %, сочетания TBR и FED — 94,6 и 92,3 %.

Заключение. Выявлено увеличение чувствительности и специфичности диагностики глиальных опухолей в части оценки степени их анаплазии при комплексном использовании ПЭТ/КТ с ^{18}F -фторэтилтирозином и перфузионной КТ.

Ключевые слова: позитронная эмиссионная томография, ^{18}F -фторэтилтирозин, компьютерная томография, глиома, перфузия, головной мозг

Для цитирования: Пронин А.И., Долгушин М.Б., Сашин Д.В. и др. Позитронная эмиссионная томография с ^{18}F -фторэтилтирозином, совмещенная с компьютерной томографией, и перфузионная компьютерная томография в комплексной диагностике глиальных опухолей головного мозга. Опухоли головы и шеи 2019;9(4):24–31.

DOI: 10.17650/2222-1468-2019-9-4-24-31

^{18}F -fluoroethyltyrosine positron emission tomography combined with computed tomography and computed tomography perfusion in complex diagnostic of glial brain tumors

A.I. Pronin, M.B. Dolgushin, D.V. Sashin, N.A. Meshcheryakova, O.D. Ryzhova, T.G. Gasparyan

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

The study objective is to evaluate the diagnostic capabilities of complex method based on the use of ^{18}F -fluoroethyltyrosine positron emission tomography (PET) combined with computed tomography (CT) and CT perfusion in the differential diagnosis of glial brain tumors.

Materials and methods. One hundred and two patients with glial brain tumors were included in the study. Depending on the degree of malignancy patients were divided into 2 groups: group 1—38 (37.26 %) patients with grade I–II tumors; group 2—64 (62.74 %) patients with grade III–IV tumors. Perfusion CT was performed in 20 (52.6 %) patients from the group with grade I–II tumors and 37 (57.8 %) patients from the group with grade III–IV gliomas. The sensitivity and specificity of such indicators as the maximum standardized uptake value (maxSUV) and the tumor to brain ratio (TBR), in combination with CT perfusion indicators (cerebral blood flow (CBF), cerebral blood volume (CBV), vascular permeability (FED) were studied.

Results. The highest diagnostic accuracy was demonstrated by the following parameters: maxSUV_1 (sensitivity and specificity 81 and 82 %, threshold value 2.51, AUC 0.87); TBR₁ (sensitivity and specificity 90.6 and 81.6 %, threshold value 2.07, AUC 0.89). The comprehensive

evaluation of CT perfusion and ^{18}F -fluoroethyltyrosine PET/CT parameters: sensitivity and specificity of $\text{TBR}_1 + \text{CBF} - 97.1$ and 94.4 %, respectively; $\text{TBR}_1 + \text{CBV} - 96.6$ and 94.4 %, respectively; $\text{TBR}_1 + \text{FED} - 94.6$ and 92.3 %, respectively.

Conclusion. According to results of obtained analysis, an increase in diagnostic accuracy was revealed for all studied parameters with complex use of two methods – ^{18}F -fluoroethyltyrosine PET/CT and CT perfusion, in differential diagnosis of glial brain tumors.

Key words: ^{18}F -fluoroethyltyrosine positron emission tomography, ^{18}F -fluoroethyltyrosine, computed tomography, glioma, computed tomography perfusion, brain

For citation: Pronin A.I., Dolgushin M.B., Sashin D.V. et al. ^{18}F -fluoroethyltyrosine positron emission tomography combined with computed tomography and computed tomography perfusion in complex diagnostic of glial brain tumors. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2019;9(4):24–31. (In Russ.).

Введение

Глиомы – наиболее часто встречающиеся первичные опухоли головного мозга [1]. По классификации Всемирной организации здравоохранения выделяют 4 степени гистологической перестройки глиальных новообразований (в зависимости от наличия ядерной атипичности, митозов, пролиферации эндотелия, некрозов) [2].

Злокачественные глиомы головного мозга (III–IV степени), являясь наиболее агрессивными образованиями, плохо поддаются лечению, поэтому прогноз в отношении продолжительности жизни пациентов с такими глиомами самый неутешительный [3–6].

При любых (как нейрохирургических, так и химиолучевых) подходах к лечению пациентов, вне зависимости от степени злокачественности и локализации образований, важнейшее значение имеют раннее выявление опухоли и точное определение степени ее анаплазии [7].

На данный момент «золотым стандартом» диагностики объемных образований головного мозга остается магнитно-резонансная томография (МРТ) [8]. Современная комплексная оценка степени анаплазии глиом включает компьютерную томографию (КТ) с введением рентгеноконтрастного вещества и МРТ с введением гадолинийсодержащих препаратов, а также применение таких методов, как МРТ-спектроскопия и перфузионная МРТ или КТ [9, 10].

Несмотря на несомненные успехи в области диагностики и лечения глиом головного мозга, до сих пор остается множество белых пятен в представлениях об особенностях роста глиом и их способности к инвазии в мозговое вещество. К таким важным особенностям, во многом определяющим биологическое поведение и ответ на лечение, относятся метаболическая активность, характер кровоснабжения и гемодинамика опухоли.

В отличие от МРТ и КТ, которые оценивают структурные изменения, позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) является методом молекулярной визуализации, позволяющим характеризовать опухоли, основываясь на их молекулярных и биохимических свойствах, таких как уровень метаболизма глюкозы и синтеза белка или ДНК, скорость синтеза мембран клеток, уровень ангиогенеза или гипоксии и т.д. [11–14].

Одним из перспективных радиофармпрепаратов (РФП) в ПЭТ-диагностике является ^{18}F -фторэтилтирозин, который дает возможность оценивать состояние транспорта аминокислот в клетках [14, 15].

Наряду с такими параметрами, как уровень накопления РФП (standardized uptake value, SUV) и форма кривой при динамическом исследовании, важным полуколичественным показателем служит отношение SUV в патологическом очаге к уровню накопления в неизмененном веществе головного мозга (tumor to brain (background) ratio, TBR), причем не только в ходе оценки опухолевых образований до лечения [16–18], но и при дифференцировании активной опухолевой ткани и посттерапевтических изменений [19, 20]. Перфузионная КТ – метод оценки гемодинамических показателей на уровне капиллярной системы мозга, позволяющий изучить в рамках одного исследования и физиологические, и анатомические (структурные) особенности.

Несмотря на достаточное число исследований, посвященных оценке возможностей перфузионной КТ в диагностике опухолей головного мозга, в основном в рамках исследований с участием малых групп пациентов до сих пор не проводилось сопоставление определяемых с помощью перфузионной КТ гемодинамических параметров с полученными метаболическими изменениями, выявленными по данным ПЭТ [21–24].

Изучение возможностей перфузионной КТ при ее применении в комплексе с ПЭТ/КТ может привести к новым данным в первичную неинвазивную диагностику глиальных образований с оценкой степени их злокачественности, что будет способствовать формированию оптимальных подходов к их лечению.

Цель исследования – оценка возможностей комплекса методов визуализации (позитронной эмиссионной томографии с ^{18}F -фторэтилтирозином, совмещенной с компьютерной томографией, и перфузионной КТ) в дифференциальной диагностике глиальных опухолей головного мозга разной степени злокачественности.

Материалы и методы

В исследование включены 102 пациента с глиальными новообразованиями головного мозга, которые

были условно распределены по 2 группам в зависимости от степени злокачественности глиальных новообразований. В 1-ю группу вошли 38 (37,26 %) пациентов с глиальными опухолями I–II степени злокачественности, из них 21 (20,59 %) мужчина и 17 (16,67 %) женщин; во 2-ю группу – 64 (62,74 %) пациента с глиальными опухолями III–IV степени злокачественности, из них 31 (30,39 %) – мужского пола, 33 (32,35 %) – женского пола.

На 1-м этапе проведена МРТ головного мозга, на 2-м этапе – ПЭТ/КТ головного мозга с ^{18}F -фторэтилтирозином.

Перфузионная КТ дополнительно выполнена на 3-м этапе в рамках ПЭТ/КТ у 20 (52,6 %) пациентов 1-й группы и 37 (57,8 %) пациентов 2-й группы.

У 16 (42,1 %) пациентов 1-й группы и 32 (50 %) пациентов 2-й группы осуществлена стереотаксическая биопсия или резекция опухоли с целью морфологической верификации диагноза. В остальных случаях диагноз был подтвержден на основании комплекса данных всех диагностических исследований и динамического наблюдения в течение 12 мес.

ПЭТ/КТ проводили натощак по 3-этапному протоколу: 1-й этап – сразу после введения РФП, 2-й этап – через 10 мин после начала введения РФП, 3-й этап – через 40 мин от начала введения.

Внутривенное введение РФП осуществлялось автоматическим инжектором. Объем вводимого РФП варьировал в диапазоне 180–200 MBk.

Максимальное значение SUV в патологической ткани (maxSUV) оценивали суммарно во всем объеме опухоли, который считали зоной интереса. При определении максимального значения SUV в неизменных структурах головного мозга (maxSUV_n) зона интереса включала структуры как белого, так и серого вещества головного мозга, контралатеральные очагу поражения, исключая крупные артерии и вены, объем такой «контрольной» зоны интереса был не менее аналогичной зоны патологической ткани.

Вычисляли значения TBR на каждом этапе исследования ($\text{TBR}_1, \text{TBR}_2, \text{TBR}_3$) по формулам: $\text{TBRmax}_x = \text{maxSUV}_x / \text{maxSUV}_n$; $\text{TBRmax/mean}_x = \text{maxSUV}_x / \text{meanSUV}_n$; $\text{TBRmean}_x = \text{meanSUV}_x / \text{meanSUV}_n$, где meanSUV_x – среднее значение SUV в опухоли, meanSUV_n – среднее значение SUV в неизменных контралатерально расположенных структурах головного мозга, x – этап сканирования.

У 57 (55,88 %) пациентов дополнительно проведена перфузионная КТ после 3-го этапа ПЭТ/КТ. Сканирование осуществляли по динамическому протоколу на уровне зоны интереса в течение 1 мин от начала введения рентгеноконтрастного препарата в объеме 50 мл (скорость введения 4 мл/с). Напряжение на рентгеновской трубке составляло 80 кВ, сила тока – 200 мА·с, 4 среза, толщина среза – 0,5 см. Определяли параметры

перфузионной КТ: скорость мозгового кровотока (cerebral blood flow, CBF, мл/мин на 100 г мозговой ткани), объем мозгового кровотока (cerebral blood volume, CBV, мл на 100 г мозговой ткани), среднее время прохождения крови (mean transit time, MTT, с) и сосудистую проницаемость (flow extraction, FED, мл/мин на 100 г мозговой ткани).

Суммарная эквивалентная доза ПЭТ/КТ составляла в среднем $5,0 \pm 0,5$ мЗв, дополнительно проведенной перфузионной КТ – $3,2 \pm 0,6$ мЗв.

Для обработки данных применяли методы описательной статистики (данные были представлены в виде среднего значения, стандартного отклонения, медианы, квантилей и т. д.), сравнительного анализа (U-критерий Манна–Уитни), корреляционного и ROC-анализа. Для классификации опухолей по указанным параметрам (результатам измерения maxSUV , meanSUV , TBRmax , TBRmean , TBRmax/mean , CBF, CBV, MTT, FED) использовали ROC-анализ.

Результаты

Наиболее часто при ПЭТ/КТ, выполняемой по поводу различных неопластических процессов, включая и опухоли головного мозга, для количественной оценки накопления РФП используют maxSUV . Однако ввиду значительной разницы между значениями maxSUV , получаемыми в различных центрах, что обусловлено различиями параметров реконструкции данных ПЭТ/КТ, в нашем исследовании были также сопоставлены средние (для зоны интереса) значения SUV.

В табл. 1 представлены результаты расчета пороговых значений maxSUV и meanSUV на 3 этапах исследования для оценки степени злокачественности глиальных опухолей, а также определения чувствительности и специфичности данного порога для всех исследованных параметров накопления РФП.

Согласно результатам анализа наиболее информативные значения SUV в дифференциальной диагностике глиальных опухолей головного мозга – maxSUV_1 (чувствительность и специфичность – 81 и 82 % соответственно, пороговое значение 2,51); maxSUV_2 (чувствительность и специфичность – 91 и 71 % соответственно, пороговое значение 2,21).

С целью определения значения TBR, наиболее информативного для дифференциальной диагностики глиальных опухолей разной степени злокачественности, а также с целью определения чувствительности и специфичности каждого из параметров, мы провели ROC-анализ полученных в 1-й и 2-й группах результатов (табл. 2).

По результатам нашего исследования, в рамках дифференциальной диагностики глиальных опухолей разной степени злокачественности наиболее высокие значения чувствительности и специфичности отмечались у параметров TBR_1 (чувствительность 90,6 %, специфичность 81,6 %, пороговое значение 2,07) и TBR_2

Таблица 1. Результаты ROC-анализа параметров накопления радиофармпрепарата в структуре опухолевых образований на 3 этапах сканирования
Table 1. ROC analysis of parameters of radiopharmaceutical uptake into tumors at 3 scan steps

Параметр Parameter	maxSUV ₁	maxSUV ₂	maxSUV ₃	meanSUV ₁	meanSUV ₂	meanSUV ₃
Площадь под ROC-кривой Area under ROC curve	0,87	0,86	0,83	0,78	0,79	0,77
Пороговое значение Threshold value	2,51	2,21	3,03	1,23	1,43	1,66
Специфичность Specificity	0,82	0,71	0,76	0,76	0,76	0,79
Чувствительность Sensitivity	0,81	0,91	0,78	0,69	0,70	0,64

Примечание. maxSUV – максимальный уровень накопления радиофармпрепарата; meanSUV – средний уровень накопления; SUV₁ – значение сразу после введения радиофармпрепарата; SUV₂ – значение через 5 мин от начала введения; SUV₃ – значение через 40 мин от начала введения.

Note. maxSUV – maximum standardized uptake value; meanSUV – mean standardized uptake value; SUV₁ – value immediately after administration of the radiopharmaceutical; SUV₂ – 5 min after administration; SUV₃ – 40 min after administration

Таблица 2. Результаты ROC-анализа отношения уровня накопления радиофармпрепарата в патологическом очаге к уровню накопления в неизмененном веществе головного мозга на 3 этапах исследования
Table 2. ROC analysis of the ratio of radiopharmaceutical uptake into pathological focus to that into the unchanged brain substance at 3 phases of the study

Параметр Parameter	TBRmax ₁	TBRmax ₂	TBRmax ₃	TBRmean ₁	TBRmean ₂	TBRmean ₃	TBRmax/ mean ₁	TBRmax/ mean ₂	TBRmax/ mean ₃
Площадь под ROC-кривой Area under ROC curve	0,89	0,89	0,86	0,81	0,81	0,79	0,87	0,86	0,82
Пороговое значение Threshold value	2,07	2,05	1,88	1,88	1,84	1,60	4,09	3,69	3,23
Специфичность Specificity	0,82	0,82	0,76	0,68	0,74	0,66	0,74	0,79	0,74
Чувствительность Sensitivity	0,91	0,88	0,88	0,78	0,75	0,78	0,84	0,84	0,80

Примечание. TBRmax – отношение максимального уровня накопления радиофармпрепарата в патологическом очаге к максимальному уровню накопления в неизмененном веществе головного мозга; TBRmean – отношение среднего уровня накопления радиофармпрепарата в патологическом очаге к среднему уровню накопления в неизмененном веществе головного мозга; TBR₁ – значение сразу после введения радиофармпрепарата; TBR₂ – через 5 мин от начала введения; TBR₃ – через 40 мин от начала введения.

Note. TBRmax – maximum tumor to brain (background) ratio; TBRmean – mean tumor to brain (background) ratio; TBR₁ – value immediately after administration of the radiopharmaceutical; TBR₂ – 5 min after administration; TBR₃ – 40 min after administration.

(чувствительность 89,1 %, специфичность 81,6 %, пороговое значение 2,05).

Для иллюстрации применения TBR и SUV при оценке злокачественности глиальных опухолей головного мозга приводим клинические примеры (рис. 1, 2).

Изучены результаты обследования 57 пациентов с глиальными опухолями различной степени анаплазии, у которых на 3-м этапе ПЭТ/КТ дополнительно выполнена перфузионная КТ.

В табл. 3 представлены результаты расчета пороговых значений параметров перфузионной КТ, измеренных в структуре глиальных опухолей (CBF, CBV, MTT, FED) и позволяющих разграничить опухоли I–II и III–IV степени злокачественности, а также чувствительность и специфичность данных значений.

По результатам ROC-анализа, при перфузионной КТ в рамках дифференциальной диагностики глиальных опухолей разной степени злокачественности

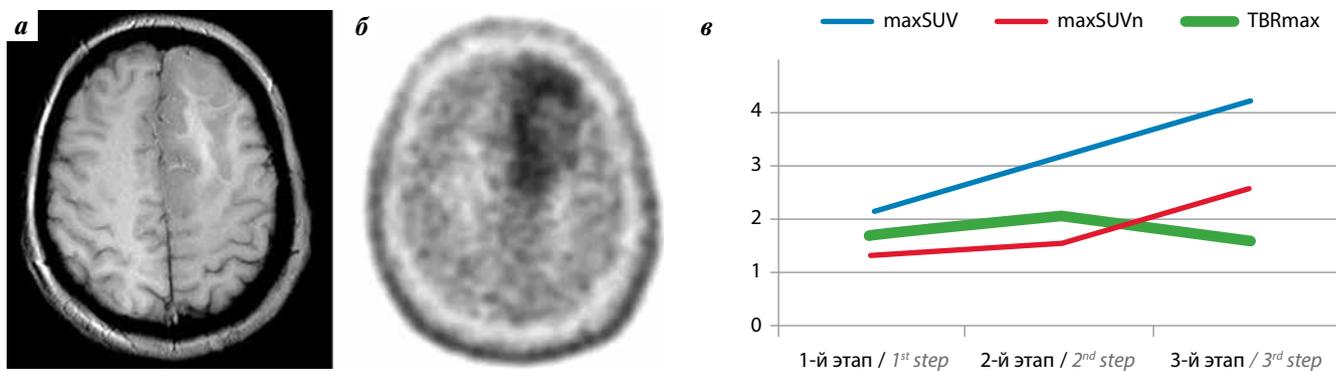


Рис. 1. Пациент К., 35 лет, с диффузной глиомой G₂ в левой лобной доле: а – отсутствие патологического накопления контрастного препарата при магнитно-резонансной томографии в режиме T1; б – диффузное накопление ¹⁸F-фторэтилтирозина при позитронной эмиссионной томографии; в – динамика параметров накопления радиофармпрепарата. maxSUV – максимальный уровень накопления в опухоли; maxSUVn – максимальный уровень накопления неизменной ткани; TBRmax – отношение maxSUV к maxSUVn

Fig. 1. Patient K, diffuse G₂ glioma, 35 years old. Left frontal lobe tumor: а – T1 magnetic resonance imaging shows no local contrast uptake; б – positron emission tomography of diffuse ¹⁸F-fluoroethyl tyrosine uptake; в – diagram of the radiopharmaceutical uptake parameters. maxSUV – maximum standardized uptake value into tumor; maxSUVn – maximum standardized uptake value into intact brain tissue; TBRmax – maximum tumor to brain (background) ratio

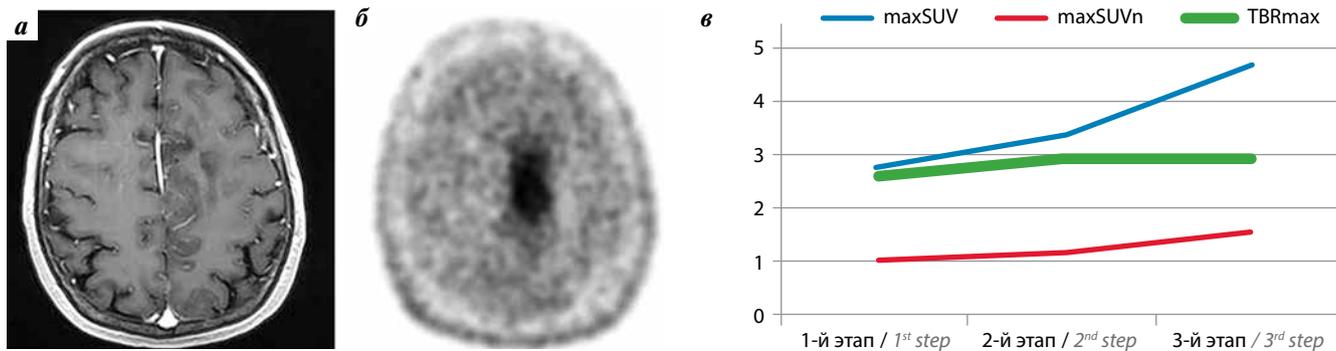


Рис. 2. Пациент Б., 63 лет, с глиомой G₃ в левой лобной доле: а – отсутствие очагового накопления контрастного препарата при магнитно-резонансной томографии в режиме T1 + C; б – неравномерно повышенное накопление ¹⁸F-фторэтилтирозина при позитронной эмиссионной томографии; в – динамика параметров накопления радиофармпрепарата. maxSUV – максимальный уровень накопления в опухоли; maxSUVn – максимальный уровень накопления неизменной ткани; TBRmax – отношение maxSUV к maxSUVn

Fig. 2. Patient B., 63 years old, G₃ glioma. Left frontal lobe tumor: а – T1 + C magnetic resonance imaging shows no local contrast uptake; б – positron emission tomography of unevenly increased ¹⁸F-fluoroethyl tyrosine uptake; в – diagram of the radiopharmaceutical uptake parameters. maxSUV – maximum standardized uptake value into tumor; maxSUVn – maximum standardized uptake value into intact brain tissue; TBRmax – maximum tumor to brain (background) ratio

Таблица 3. Результаты ROC-анализа показателей перфузионной компьютерной томографии при дифференциальной диагностике глиальных опухолей I–II и III–IV степеней

Table 3. ROC analysis of perfusion computed tomography parameters in differential diagnosis of I–II and III–IV grade glial tumors

Параметр Parameter	Скорость мозгового кровотока Cerebral blood flow	Объем мозгового кровотока Cerebral blood volume	Среднее время прохождения крови Mean transit time	Сосудистая проницаемость Flow extraction
Площадь под ROC-кривой Area under ROC curve	0,83	0,86	0,72	0,89
Пороговое значение Threshold value	56,19	5,88	6,16	2,04
Специфичность Specificity	0,81	0,95	0,80	0,80
Чувствительность Sensitivity	0,90	0,76	0,68	0,86

наиболее высокие показатели чувствительности и специфичности показывают СВФ (чувствительность и специфичность 90 и 81 % соответственно, пороговое значение 56,19 мл/мин на 100 г), СВВ (чувствительность и специфичность 75,7 и 95 % соответственно, пороговое значение 5,88 мл на 100 г), FED (чувствительность и специфичность 86,5 и 80,0 % соответственно, пороговое значение 2,04 мл/мин на 100 г).

Для иллюстрации применения данных показателей при оценке злокачественности глиальных опухолей представим клинический случай анапластической астроцитомы III степени злокачественности (рис. 3).

С учетом данных, полученных при комплексном исследовании с применением ПЭТ/КТ и перфузионной КТ ($n = 57$), проведена оценка чувствительности и специфичности параметров перфузионной КТ (СВФ, СВВ, FED) в сочетании со значениями TBR_{max_1} , полученными при ПЭТ/КТ с ^{18}F -фторэтилтирозином.

Установлено увеличение чувствительности и специфичности при комплексном использовании 2 методов – ПЭТ/КТ и перфузионной КТ: при оценке TBR_{max_1} и СВФ чувствительность диагностики составила 97,1 %, специфичность – 94,4 %; при оценке TBR_{max_1} и СВВ чувствительность – 96,6 %, специфичность – 94,4 %; при оценке TBR_{max_1} и FED чувствительность – 94,6 %, специфичность – 92,3 % (табл. 4).

Обсуждение

Опухоли головного мозга составляют приблизительно 4–8 % от общего числа злокачественных новообразований у взрослых пациентов и находятся на 1-м месте по темпам роста заболеваемости. Наряду с КТ и МРТ в диагностике опухолей головного мозга все большее распространение получает метод ПЭТ/КТ, а наиболее эффективным методом количественной оценки гемодинамических изменений интракраниальных опухолевых образований остается перфузионная КТ.

В то время как изолированное применение МРТ и перфузионной КТ для оценки опухолей становится рутинным [25, 26], исследования возможностей комплексного применения ПЭТ/КТ и перфузионной КТ в рамках одной процедуры для определения степени злокачественности глиом не проводились. В ряде исследований эффективности противоопухолевой терапии установлено, что неоангиогенез и метаболизм опухоли могут меняться независимо друг от друга [27]. Соответственно, их комплексное изучение позволит всесторонне охарактеризовать особенности опухолевой ткани.

Исходя из результатов сравнительного анализа диагностической эффективности параметров $maxSUV$ и TBR_{max} на 3 этапах исследования (см. табл. 1, 2), можно рекомендовать отдавать предпочтение показателям $TBR_{max_{1-3}}$ как наиболее чувствительным и специфичным в дооперационной дифференциальной

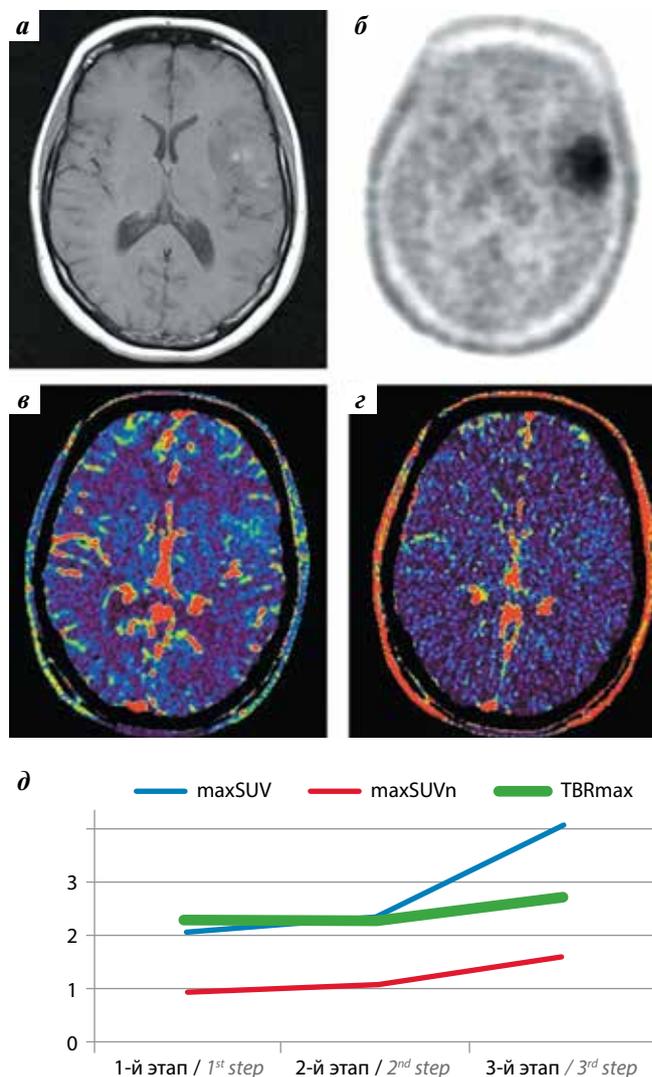


Рис. 3. Пациент Ж., 35 лет, с анапластической астроцитомой G_3 левой височной доли: а – неравномерное накопление контрастного препарата при магнитно-резонансной томографии в режиме T1 + C; б – повышенное накопление ^{18}F -фторэтилтирозина при позитронной эмиссионной томографии; в, з – данные перфузионной компьютерной томографии свидетельствуют о повышении объемной скорости кровотока (в) без повышения значений сосудистой проницаемости (з); д – динамика параметров накопления радиофармпрепарата. $maxSUV$ – максимальный уровень накопления в опухоли; $maxSUVn$ – максимальный уровень накопления неизменной ткани; TBR_{max} – отношение $maxSUV$ к $maxSUVn$

Fig. 3. Patient Ж., 35 years old. Anaplastic G_3 astrocytoma. Left temporal lobe tumor: а – T1 + C magnetic resonance imaging of uneven contrast agent uptake; б – positron emission tomography of increased ^{18}F -fluoroethyl tyrosine uptake; в, з – perfusion computed tomography data on the increase of volumetric blood flow velocity (в) with stable flow extraction values (з); д – diagram of the radiopharmaceutical uptake parameters. $maxSUV$ – maximum standardized uptake value into tumor; $maxSUVn$ – maximum standardized uptake value into intact brain tissue; TBR_{max} – maximum tumor to brain (background) ratio

диагностике глиом I–II и III–IV степени злокачественности.

При использовании 2 методов точность диагностики повышается: при оценке TBR_{max_1} и СВФ чувствительность

Таблица 4. Чувствительность и специфичность комплексной оценки показателей позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, и перфузионной компьютерной томографии при различении глиальных опухолей I–II и III–IV степени

Table 4. Sensitivity and specificity of integrated assessment of positron emission tomography parameters used together with computed tomography and perfusion computed tomography to identify I–II and III–IV glial tumors

Параметр Parameter	TBR ₁ + скорость мозгового кровотока TBR ₁ + cerebral blood flow	TBR ₁ + объем мозгового кровотока TBR ₁ + cerebral blood volume	TBR ₁ + сосудистая проницаемость TBR ₁ + flow extraction
Специфичность Specificity	0,94	0,94	0,92
Чувствительность Sensitivity	0,97	0,97	0,95

Примечание. TBR – отношение уровня накопления радиофармпрепарата в патологическом очаге к уровню накопления в неизмененном веществе головного мозга сразу после введения радиофармпрепарата.

Note. TBR – tumor to brain (background) ratio immediately after administration of the radiopharmaceutical.

и специфичность составляют 97,1 и 94,4 % соответственно, при оценке TBRmax₁ и CBV – 96,6 и 94,4 %, при оценке TBRmax₁ и FED – 94,6 и 92,3 %. Повышение точности молекулярных методов диагностики в комбинации с оценкой параметров перфузионной КТ в опухолях отмечено и в работе С.Р. Filss и соавт. (2014), однако применяемая авторами технология перфузионной МРТ является методом полуколичественного анализа и не требует сочетания ПЭТ и МРТ, одного исследования на ПЭТ/МРТ-сканирующей системе или дополнительного проведения МРТ в рамках отдельной процедуры [28].

Таким образом, по результатам анализа выявлено увеличение чувствительности и специфичности при комплексном использовании 2 методов – ПЭТ/КТ и перфузионной КТ в рамках дифференциальной

диагностики глиальных опухолей I–II и III–IV степени злокачественности.

Заключение

Комплексный подход, предполагающий сочетание ПЭТ/КТ и перфузионной КТ в рамках одного сканирования, раскрывает новые возможности диагностики. Определение степени злокачественности глиальных опухолей на основе выявления как структурных, так и молекулярных изменений путем проведения ПЭТ/КТ с ¹⁸F-фторэтилтирозином и перфузионной КТ в ходе одной процедуры значительно повышает специфичность диагностики и дает объективные критерии для достоверного определения степени анаплазии опухоли и, как следствие, позволяет своевременно инициировать или скорректировать лечение больных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Bondy M.L., Scheurer M.E., Malmer B. et al. Brain tumor epidemiology: consensus from the Brain Tumor Epidemiology Consortium. *Cancer* 2008;113(7 Suppl):1953–68. DOI: 10.1002/cncr.23741.
- Абсаямова О.В., Алешин В.А., Аникеева О.Ю. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных с первичными опухолями головного мозга. М., 2014. С. 8–10. [Absalyamova O.V., Aleshin V.A., Anikeeva O.Yu. et al. Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of patients with primary brain tumors. Moscow, 2014. Pp. 8–10. (In Russ.)]. DOI: 10.14341/ket2007346-8.
- Gupta K., Salunke P. Molecular markers of glioma: an update on recent progress and perspectives. *J Cancer Res Clin Oncol* 2012;138(12):1971–81. DOI: 10.1007/s00432-012-1323-y.
- Wen P.Y., Kesari S. Malignant gliomas in adults. *N Engl J Med* 2008; 359(5):492–507. DOI: 10.1056/NEJMra0708126.
- 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.
- Stupp R., Hegi M.E., Mason W.P. et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol* 2009;10(5):459–66. DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70025-7.
- Труфанов Г.Е., Рамешвили Т.Е., Дергунова Н.И., Бойков И.В. Совмещенная позитронно-эмиссионная и компьютерная томография (ПЭТ-КТ) в диагностике опухолей головного мозга. СПб.: Элби-СПб, 2005. 94 с. [Trufanov G.E., Rameshvili T.E., Dergunova N.I., Boykov I.V. Combined positron emission tomography and computed tomography (PET-CT) in the diagnosis of brain tumors. Saint Peterburg: Elbi-SPb, 2005. 94 p. (In Russ.)].
- Weise G., Stoll G. Magnetic resonance imaging of blood brain/nerve barrier dysfunction and leukocyte infiltration: closely related or discordant? *Front Neurol* 2012; 3:178. DOI: 10.3389/fneur.2012.00178.
- Messa C., Bettinardi V., Picchio M. PET/CT in diagnostic oncology. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2004;48(2):66–75.
- Schöder H., Yeung H.W., Gonen M. et al. Head and neck cancer: clinical usefulness and accuracy of PET/CT image fusion. *Radiology* 2004;231(1):65–72. DOI: 10.1148/radiol.2311030271.
- Shinoura N., Nishijima M., Hara T. et al. Brain tumors: detection with C-11 choline PET. *Radiology* 1997;202(2):497–503. DOI: 10.1148/radiology.202.2.9015080.
- Langen K.J., Jarosch M., Mühlensiepen H. et al. Comparison of fluorotyrosines and methionine uptake in F98 rat gliomas.

- Nucl Med Biol 2003;30(5):501–8.
DOI: 10.1016/s0969-8051(03)00023-4.
13. Kwee S.A., Ko J.P., Jiang C.S. et al. Solitary brain lesions enhancing at MR imaging: evaluation with fluorine 18 fluorocholine PET. *Radiology* 2007;244(2):557–65.
DOI: 10.1148/radiol.2442060898.
 14. Wyss M.T., Spaeth N., Biollaz G. et al. Uptake of ¹⁸F-Fluorocholine, ¹⁸F-FET, and 18F-FDG in C6 gliomas and correlation with 131I-SIP(L19), a marker of angiogenesis. *J Nucl Med* 2007;48(4):608–14.
DOI: 10.2967/jnumed.106.036251.
 15. Hara T., Kosaka N., Shinoura N., Kondo T. PET imaging of brain tumor with [methyl-11C]choline. *J Nucl Med* 1997;38(6):842–7.
 16. Galldiks N., Rapp M., Stoffels G. et al. Response assessment of bevacizumab in patients with recurrent malignant glioma using [¹⁸F]fluoroethyl-L-tyrosine PET in comparison to MRI. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;40(1):22–33.
DOI: 10.1007/s00259-012-2251-4.
 17. Hutterer M., Nowosielski M., Putzer D. et al. O-(2-18F-fluoroethyl)-L-tyrosine PET predicts failure of antiangiogenic treatment in patients with recurrent high-grade glioma. *J Nucl Med* 2011;52(6): 856–64. DOI: 10.2967/jnumed.110.086645.
 18. Unterrainer M., Suchorska B. Value of 18F-FET PET for chemotherapy monitoring in non-contrast enhancing gliomas. *J Nucl Med* 2016;57(Suppl 2):14.
 19. Galldiks N., Stoffels G., Filss C. et al. The use of dynamic O-(2-¹⁸F-fluoroethyl)-L-tyrosine PET in the diagnosis of patients with progressive and recurrent glioma. *Neuro Oncol* 2015;17(9):1293–300.
DOI: 10.1093/neuonc/nov088.
 20. Ceccon G., Lohmann P., Stoffels G. et al. Dynamic O-(2-¹⁸F-fluoroethyl)-L-tyrosine positron emission tomography differentiates brain metastasis recurrence from radiation injury after radiotherapy. *Neuro Oncol* 2017;19(2):281–8.
DOI: 10.1093/neuonc/now149.
 21. Jain R., Ellika S.K., Scarpace L. et al. Quantitative estimation of permeability surface-area product in astroglial brain tumors using perfusion CT and correlation with histopathologic grade. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008;29(4): 694–700. DOI: 10.3174/ajnr.A0899.
 22. Di Nallo A.M., Vidiri A., Marzi S. et al. Quantitative analysis of CT-perfusion parameters in the evaluation of brain gliomas and metastases. *J Exp Clin Cancer Res* 2009;28:38.
DOI: 10.1186/1756-9966-28-38.
 23. Ahmad K., Elhameed A. Perfusion CT cerebral blood volume and permeability in low and high grades of brain glioma. *Egyptain J Radiol Nucl Med* 2012;43(3):449–56.
 24. Ahmed R., Oborski M.J., Hwang M. et al. Malignant gliomas: current perspectives in diagnosis, treatment, and early response assessment using advanced quantitative imaging methods. *Cancer Manag Res* 2014; 6:149–70.
DOI: 10.2147/CMAR.S54726.
 25. Jain R., Narang J., Gutierrez J. et al. Correlation of immunohistologic and perfusion vascular parameters with MR contrast enhancement using image-guided biopsy specimens in gliomas. *Acad Radiol* 2011;18(8):955–62.
DOI: 10.1016/j.acra.2011.04.003.
 26. Jain R., Gutierrez J., Narang J. et al. *In vivo* correlation of tumor blood volume and permeability with histologic and molecular angiogenic markers in gliomas. *AJNR Am J Neuroradiol* 2011;32(2):388–94.
DOI: 10.3174/ajnr.A2280.
 27. Silva A.C., Kim S.G., Garwood M. Imaging blood flow in brain tumors using arterial spin labeling. *Magn Reson Med* 2000;44(2):169–73. DOI: 10.1002/1522-2594(200008)44:2<169::aid-mrm1>3.0.co;2-u.
 28. Filss C.P., Galldiks N., Stoffels G. et al. Comparison of 18F-FET PET and perfusion-weighted MR imaging: a PET/MR imaging hybrid study in patients with brain tumors. *J Nucl Med* 2014;55(4):540–5.
DOI: 10.2967/jnumed.113.129007.

Вклад авторов

А.И. Пронин: отбор пациентов и составление базы данных, подготовка заключений по результатам исследований, анализ данных научной литературы, написание текста статьи;
М.Б. Долгушин: отбор пациентов, научное редактирование статьи;
Д.В. Сашин: подготовка заключений по результатам магнитно-резонансной томографии;
Н.А. Мещерякова: подготовка заключений по результатам исследований, написание текста статьи;
О.Д. Рыжова: подготовка заключений по результатам исследований, написание текста статьи;
Т.Г. Гаспарян: курация пациентов, написание текста статьи.

Authors' contributions

A.I. Pronin: selection of patients and maintaining a database, preparation of PET/CT conclusions, analysis of literary sources, writing a text;
M.B. Dolgushin: selection of patients; scientific editing of the article;
D.V. Sashin: preparation of MRI conclusions;
N.A. Meshcheryakova: preparation of PET/CT conclusions, writing a text;
O.D. Ryzhova: preparation of PET/CT conclusions, writing a text;
T.G. Gasparyan: clinical management of patients; writing a text.

ORCID авторов/ORCID of authors

А.И. Пронин/A.I. Pronin: <https://orcid.org/0000-0003-1632-351X>
Д.В. Сашин/D.V. Sashin: <https://orcid.org/0000-0003-0431-2610>
М.Б. Долгушин/M.B. Dolgushin: <https://orcid.org/0000-0003-3930-5998>
Н.А. Мещерякова/N.A. Meshcheryakova: <https://orcid.org/0000-0003-0770-3406>
О.Д. Рыжова/O.D. Ryzhova: <https://orcid.org/0000-0002-8483-0081>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

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

Статья поступила: 24.11.2019. **Принята к публикации:** 26.12.2019.

Article received: 24.11.2019. **Accepted for publication:** 26.12.2019.

Конформная лучевая терапия в сочетании с терапией цетуксимабом по поводу рака языка T1–2 с регионарными метастазами N1–2b, выявленными после профилактической лимфаденэктомии

Д. В. Сикорский¹, Н. В. Канищева¹, С. О. Подвязников², Д. В. Скамницкий¹, С. В. Сметанина¹,
А. М. Ермолаева¹, К. В. Базанов¹, С. Р. Пахомов¹

¹ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер»;
Россия, 603126 Нижний Новгород, ул. Деловая, 11/1;

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

Контакты: Дмитрий Валентинович Сикорский sikorski-d@mail.ru

Цель работы – проанализировать опыт проведения конформной лучевой терапии в сочетании с терапией цетуксимабом по поводу выявления метастазов в лимфатических узлах (ЛУ) шеи после многокомпонентной операции у пациентов с раком языка ранних стадий.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование были включены 48 пациентов с первичным плоскоклеточным раком языка (T1–2), которые проходили лечение в Нижегородском областном клиническом онкологическом диспансере с 2012 по 2019 г. В основную группу вошли 25 пациентов, у которых выполнена гемиглоссэктомия с одновременной профилактической шейной лимфодиссекцией. Группу сравнения составили 23 пациента, у которых в связи с наличием сопутствующей соматической патологии в объем операции включена только гемиглоссэктомия. До операции у всех пациентов отсутствовали признаки метастатического поражения ЛУ шеи по данным клинического осмотра и инструментальных исследований. После операции в основной группе в 100 % случаев при гистологическом исследовании обнаружены метастазы в ЛУ шеи N1–2b. В группе сравнения в течение 1 года после операции появились клинические признаки метастазов в ЛУ шеи. У всех пациентов проведена лучевая терапия. Основная группа разделена на 2 подгруппы: пациенты 1-й подгруппы (n = 11) в связи с прогрессированием заболевания получали цетуксимаб, пациенты 2-й подгруппы (n = 14) – цисплатин. Больные группы сравнения ввиду отсутствия надежных сведений о регионарном метастазировании и наличия соматической патологии не проходили химиотерапию.

Результаты. Срок от операции до летального исхода в группе сравнения варьировал от 8 до 14 мес. В 1-й подгруппе основной группы срок от операции до смерти больного или до момента получения данных (у живых пациентов) составил 12–60 мес; во 2-й подгруппе – 8–48 мес. В настоящее время живы в 1-й подгруппе 9 больных, во 2-й подгруппе – 6. Среди них не имеют признаков прогрессирования в 1-й подгруппе 8 пациентов; во 2-й подгруппе – 4. Летальные исходы (n = 3), вызванные сердечно-сосудистой патологией, зарегистрированы только во 2-й подгруппе при отсутствии прогрессирования в течение 3 мес после окончания химиолучевой терапии.

Заключение. Профилактическая лимфодиссекция при раке языка T1–2 позволяет рано выявить субклинические метастазы N1–2b и своевременно начать лечение. Наш опыт подтвердил безопасность применения цетуксимаба на фоне облучения для улучшения локального контроля и увеличения выживаемости.

Ключевые слова: рак языка, хирургическое лечение, метастазы, конформная лучевая терапия, цетуксимаб, мукозит, *Trichomonas tenax*

Для цитирования: Сикорский Д. В., Канищева Н. В., Подвязников С. О. и др. Конформная лучевая терапия в сочетании с терапией цетуксимабом по поводу рака языка T1–2 с регионарными метастазами N1–2b, выявленными после профилактической лимфаденэктомии. Опухоли головы и шеи 2019;9(2):32–7.

DOI: 10.17650/2222-1468-2019-9-4-32-37

Conformal radiotherapy in combination with cetuximab for stage T1–2 tongue cancer with N1–2b regional metastases detected after preventive lymphadenectomy

D. V. Sikorsky¹, N. V. Kanishcheva¹, S. O. Podvaznikov², D. V. Skamnitsky¹, S. V. Smetanina¹,
A. M. Ermolaeva¹, K. V. Bazanov¹, S. R. Pakhomov¹

¹Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncologic Dispensary; 11/1 Delovaya St., Nizhny Novgorod 603126, Russia;

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

The study objective is to analyze the experience of conformal radiotherapy in combination with cetuximab for cervical lymph node (LN) metastasis in patients with early-stage tongue cancer who had undergone multicomponent surgeries.

Materials and methods. This retrospective study included 48 patients with primary squamous cell carcinoma of the tongue (T1–2) that were treated in Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncology Dispensary between 2012 and 2019. The experimental group comprised 25 patients who underwent hemiglossectomy with simultaneous preventive cervical lymph node dissection. The control group was composed of 23 patients who underwent hemiglossectomy alone due to the presence of concomitant somatic pathology. Before surgery, none of the patients had any signs of metastatic lesions in the cervical LNs according to the results of clinical and instrumental examinations. After surgery, 100 % of patients from the experimental group were found to have N1–2b cervical LN metastases at histological examination. Patients from the control group developed clinical signs of cervical LN metastasis within a year after operation. All patients underwent radiotherapy. The experimental group was divided into two subgroups: patients from subgroup 1 ($n = 11$) received cetuximab due to disease progression, whereas patients from subgroup 2 ($n = 14$) received cisplatin. Participants from the control group received no chemotherapy due to their concomitant somatic disorders and because regional metastasis was not confirmed.

Results. In the control group, the time between surgery and patient's death varied between 8 and 14 months. Patients from subgroups 1 and 2 survived for 12–60 months and 8–48 months respectively. So far, 9 patients from subgroup 1 and 6 patients from subgroup 2 are alive. Among them, 8 participants from subgroup 1 and 4 participants from subgroup 2 have no signs of disease progression. Three patients from subgroup 2 died of cardiovascular diseases (they had no cancer progression within 3 months after the completion of chemotherapy).

Conclusion. Preventive lymph node dissection in patients with stage T1–2 tongue cancer enables early detection of subclinical N1–2b metastases and ensures timely initiation of therapy. Our experience confirmed safety of cetuximab plus radiotherapy used to improve disease control and increase patient's survival.

Key words: tongue cancer, surgical treatment, metastasis, conformal radiotherapy, cetuximab, mucositis, *Trichomonas tenax*

For citation: Sikorsky D.V., Kanishcheva N.V., Podvyaznikov S.O. et al. Conformal radiotherapy in combination with cetuximab for stage T1–2 tongue cancer with N1–2b regional metastases detected after preventive lymphadenectomy. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2019;9(3):32–7. (In Russ.).

Введение

Ведущий метод лечения плоскоклеточного рака языка – сочетание радикальной операции, химио- и лучевой терапии. Такое лечение может быть проведено у 60–70 % пациентов [1].

Лечение рака языка ранних стадий (T1–2) при отсутствии признаков регионарного метастазирования по данным клинического осмотра, ультразвукового исследования и томографии предполагает выполнение стандартной гемиглоссектомии. Вмешательство на путях регионарного лимфооттока проводится не во всех случаях [2]. При назначении послеоперационной лучевой терапии этим пациентам также не во всех случаях в план облучения включают лимфатические узлы (ЛУ) шеи. В связи с этим регистрируются случаи прогрессирования заболевания, связанные с клиническим проявлением ранее не обнаруженных субклинических метастазов в ЛУ шеи при излеченной первичной опухоли. Кроме того, причиной прогрессирования может быть радиорезистентность тех метастазов в ЛУ шеи, которые были подвергнуты облучению.

Профилактическая лимфаденэктомия при раке языка ранних стадий (T1–2) дает материал для морфологического исследования, при котором возможно выявление субклинических метастазов в ЛУ шеи (N1–2b), что сразу повышает стадию заболевания до III–IV и позволяет своевременно, до появления клинических признаков метастазирования, начать химио- и/или лучевую терапию.

Эффективность лучевой терапии обусловлена радиочувствительностью плоскоклеточного рака, внедре-

нием технологий точного подведения ионизирующего излучения, а также добавлением в план лечения химиотерапии и/или таргетной терапии, усиливающей противоопухолевое воздействие. Облучение в послеоперационном периоде обеспечивает контроль над скрытыми метастазами в ложе удаленной первичной опухоли и зонах регионарного лимфооттока [1, 3].

Преимущество послеоперационной лучевой терапии – возможность выбора объема и методики облучения на основе сведений, полученных во время операции (детальной морфологической характеристики удаленной опухоли с оценкой ее биологического потенциала, а также адекватной оценки стадии заболевания). Кроме того, удаление макроскопически определяемого объема новообразования уменьшает объем тканей, подвергаемых облучению, и, соответственно, лучевую нагрузку на прилежащие жизненно важные органы, не затронутые опухолевым процессом.

В объем облучения включают зоны субклинического распространения первичной опухоли и/или зоны регионарного метастазирования [1, 4].

В лечении плоскоклеточного рака головы и шеи одновременно с лучевой терапией применяют производные платины (цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин) для нарушения репарации опухолевой ДНК. Кроме того, в комбинации с лучевой терапией используют цетуксимаб, ингибирующий пролиферацию и индукцию апоптоза опухолевых клеток. Результаты рандомизированного исследования показали увеличение продолжительности жизни пациентов

с местно-распространенным плоскоклеточным раком головы и шеи, которые принимали цетуксимаб на фоне лучевой терапии, в сравнении с показателями пациентов, не принимавших цетуксимаб [5].

Цель данного исследования — проанализировать опыт проведения конформной лучевой терапии в сочетании с терапией цетуксимабом по поводу выявления метастазов в ЛУ шеи после многокомпонентной операции у пациентов с раком языка ранних стадий.

Материалы и методы

В ретроспективное исследование включены 48 пациентов с первичным плоскоклеточным раком языка T1–2 (см. таблицу), которые проходили противоопухолевое лечение в Нижегородском областном клиническом онкологическом диспансере с 2012 по 2019 г.

В основную группу вошли 25 пациентов, у которых выполнена гемиглоссэктомия с одновременной профилактической шейной лимфодиссекцией. Группу сравнения составили 23 пациента, у которых в объеме операции включена только гемиглоссэктомия. Отказ от выполнения лимфодиссекции у пациентов группы сравнения обусловлен их старшим возрастом и наличием сопутствующей соматической патологии.

До операции у всех пациентов отсутствовали признаки метастатического поражения ЛУ по данным клинического осмотра и инструментальных исследований.

Распределение пациентов с первичным плоскоклеточным раком языка по полу и возрасту

Age and gender distribution of patients with primary squamous cell carcinoma of the tongue

Возраст, лет Age, years	Мужчины (n = 36) Men (n = 36)		Женщины (n = 12) Women (n = 12)		Итого Total
	Основная группа Experimental group	Группа сравнения Control group	Основная группа Experimental group	Группа сравнения Control group	
20–30	2	0	2	0	4
30–40	6	0	0	0	6
40–50	7	0	2	0	9
50–60	6	0	0	0	6
60–70	0	4	0	1	5
70–80	0	9	0	3	12
>80	0	2	0	4	6
<i>Всего</i> <i>Total</i>	<i>21</i>	<i>15</i>	<i>4</i>	<i>8</i>	<i>48</i>

После операции в основной группе в 100 % случаев при гистологическом исследовании обнаружены метастазы в ЛУ шеи (N1–2b). В группе сравнения в течение 1 года после операции появились клинические признаки метастазов в ЛУ шеи при излеченной первичной опухоли.

Таким образом, в обеих группах при малом размере первичной опухоли наблюдалось регионарное метастазирование, которое было выявлено в разные сроки: в основной группе — сразу после операции, в группе сравнения — в ходе динамического наблюдения в течение 1 года. В дальнейшем именно регионарное метастазирование определяло течение заболевания.

У всех пациентов проведена лучевая терапия в срок, не превышающий 6 нед с момента операции. Выполнено облучение ложа опухоли и пораженных ЛУ (суммарная очаговая доза (СОД) 60–66 Гр), коллекторов регионарного лимфооттока (СОД 50–56 Гр).

Подготовка и проведение лучевой терапии включали изготовление термопластической маски для фиксации головы пациента во время облучения, оконтуривание мишени и органов риска, определение доз ионизирующего излучения и режимов фракционирования, планирование и топометрическую подготовку.

Для улучшения визуализации зоны облучения осуществляли совмещение изображений, полученных при компьютерной и магнитно-резонансной томографии, ультразвуковом исследовании).

Изоэффективные дозы рассчитывали при помощи линейно-квадратичной модели с учетом локализации ложа опухоли, а план облучения — с учетом лучевой нагрузки на органы риска по критериям QUANTEC [4].

В основной группе проводили радиомодификацию лучевой терапии. В связи с этим основная группа была разделена на 2 подгруппы: пациенты 1-й подгруппы (n = 11) в связи с прогрессированием заболевания получали цетуксимаб, пациенты 2-й подгруппы (n = 14) — цисплатин.

Больные группы сравнения ввиду отсутствия надежных сведений о регионарном метастазировании и наличия соматической патологии не проходили химиотерапию.

Цетуксимаб вводили за 1 нед до начала лучевой терапии в дозе 400 мг/м², в процессе облучения ежедневно в дозе 250 мг/м² [2]. Цисплатин вводили в дозе 100 мг/м² в 1-й, 22-й, 43-й дни лучевой терапии.

Результаты

У всех пациентов, включенных в данное исследование, первичная опухоль была полностью излечена, без локального рецидива.

В группе сравнения во всех случаях в течение 1 года после противоопухолевого лечения появились клинические признаки регионарных метастазов, ставших причиной летального исхода, несмотря на проведение

операций на шее, введение химиопрепаратов с редукцией дозы из-за возраста и наличия сопутствующей соматической патологии.

В основной группе клинические признаки метастазов в тканях шеи после лимфаденэктомии появились у 8 пациентов: у 3 из 1-й подгруппы и у 5 из 2-й подгруппы. Во всех случаях прогрессии заболевания проводились «операции спасения». После «операции спасения», а также при невозможности хирургического лечения из-за дальнейшей прогрессии — лучевая терапия с пересчетом дозы, вводились препараты разных линий [7]. При невозможности выполнения радикальной операции у всех пациентов с рецидивом заболевания наступил летальный исход в срок до 12 мес после выявления прогрессирования. Выбывших из-под наблюдения не было.

Срок от операции до летального исхода в группе сравнения варьировал от 8 до 14 мес. В 1-й подгруппе основной группы срок от операции до смерти больного или до момента получения данных (у живых пациентов) составил 12–60 мес; во 2-й подгруппе — 8–48 мес.

В настоящее время живы в 1-й подгруппе 9 больных, во 2-й подгруппе — 6. Среди них не имеют признаков прогрессирования в 1-й подгруппе 8 пациентов; во 2-й подгруппе — 4. Летальные исходы ($n = 3$), вызванные сердечно-сосудистой патологией, зарегистрированы только во 2-й подгруппе при отсутствии прогрессирования в течение 3 мес после окончания химиолучевой терапии.

При изучении 2-летней безрецидивной выживаемости в связи с малым числом больных не получены корректные сведения. Расчеты с использованием инструментов для малых выборок также были статистически недостоверны.

Наиболее распространенным осложнением лучевой терапии, наблюдавшимся в 100 % случаев, был лучевой мукозит разной степени выраженности. Оценка степени тяжести мукозита проводилась в соответствии с классификацией СТС-АЕ (версия 4.03) [7]. В обеих группах без статистически значимых различий мукозит II степени наблюдался в 50 % случаев, у такого же числа пациентов был мукозит III степени.

В настоящее время эффективной медикаментозной профилактики мукозитов не существует, поэтому важной мерой по предотвращению развития лучевых реакций считается адекватное дозиметрическое планирование и точная реализация плана облучения в пределах толерантности нормальных тканей, что достигается применением современных конформных методов облучения [7]. На рис. 1 показано дозное распределение при облучении орофарингеальной зоны с регионарными лимфатическими узлами методикой VMAT. Распределение отличается высокой конформностью, хорошим таргетным покрытием (объем, покрываемый 95 % предписанной дозы, превышает 98 %)

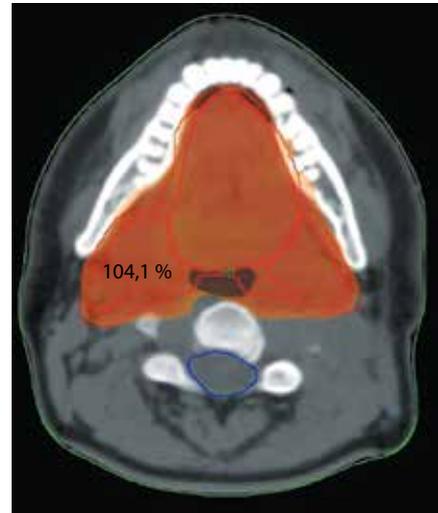


Рис. 1. Дозное распределение при использовании технологии VMAT при облучении ложа опухоли после гемиглоссектомии

Fig. 1. VMAT dose distribution when exposing the tumor base after hemiglossectomy

и малым воздействием на окружающие здоровые ткани и органы риска (максимальная доза на спинной мозг 8–37 Гр).

Кожные токсические реакции наблюдались у всех 11 больных, получавших цетуксимаб, что является особенностью токсического профиля данного препарата. У 8 пациентов, получавших цетуксимаб, развилась акнеподобная сыпь с кожным зудом, у 3 пациентов на фоне лечения отмечены лишь шелушение и сухость кожи.

Гепатотоксическое действие цетуксимаба проявилось у 4 пациентов в виде повышения уровня трансаминаз в периферической крови до 2 раз по сравнению с нормой. Гепатотоксичность при использовании цисплатина зарегистрирована у 4 больных. Таким образом, частота гепатотоксических побочных эффектов при применении цетуксимаба и цисплатина на фоне облучения была сопоставимой. Всем пациентам с гепатотоксическими явлениями назначались гепатопротекторы с положительным эффектом.

Лейкопения I–II степени без клинических проявлений развилась в 3 случаях при назначении цетуксимаба и в 5 — при назначении цисплатина.

У 1 пациента через 1,5 мес после хирургического лечения на фоне 2 введений цетуксимаба и лучевой терапии (СОД 20 Гр) манифестировал трихомонадный эпителиит (рис. 2). Основные клинические проявления локализовались в проекции линии швов на послеоперационном рубце в передней трети культи языка в месте вколов иглы. В связи с подозрением на опухолевый рост выполнена биопсия указанных образований. При гистологическом исследовании в препаратах выявлен фиброз без признаков опухоли с наличием большого числа микробных тел. В цитологических препаратах определена *Trichomonas tenax* (рис. 3). Дополнительно



Рис. 2. Трихомонадный эпителиит II степени у пациента с раком языка на фоне лучевой терапии

Fig. 2. Grade 2 epithelitis caused by *Trichomonas* infection in a patient with tongue cancer receiving radiotherapy

к лечению назначен метронидазол внутривенно капельно в дозе 500 мг 3 раза в сутки 5 дней; перерывов в лучевой терапии и приеме цетуксимаба не потребовалось. Для исключения трихомониаза полости рта, симулирующего продолжающийся опухолевый рост, целесообразно брать мазок со слизистой оболочки полости рта молодых взрослых пациентов. При выявлении контаминации санацию полости рта следует выполнить до клинической манифестации трихомониаза. Это позволит уменьшить число подобных осложнений в ходе лечения.

Заключение

Профилактическая лимфодиссекция при раке языка T1–2 позволяет рано выявить субклинические метастазы N1–2b и своевременно начать лечение. Использование современного оборудования и конформных методик облучения существенно улучшило переносимость лечения, что привело к увеличению суммарных доз, подводимых на ложе удаленной опухоли и зоны регионарного лимфоттока, соответственно до 60–66 и 50 Гр, а также позволило отказаться от проведения расщепленных курсов облучения, которые требуются при развитии лучевого эпителиита.

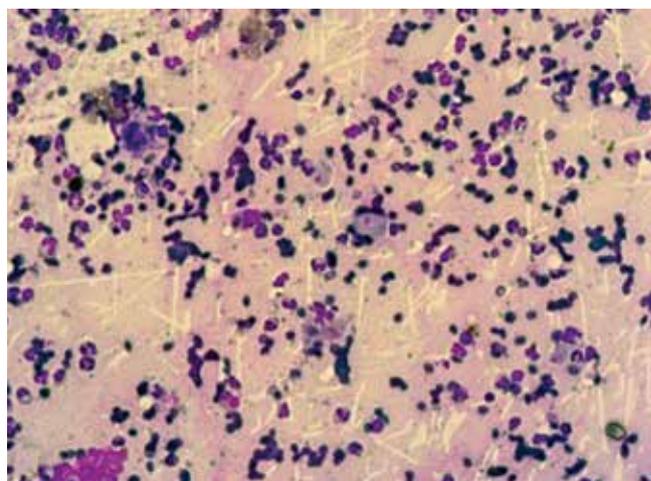
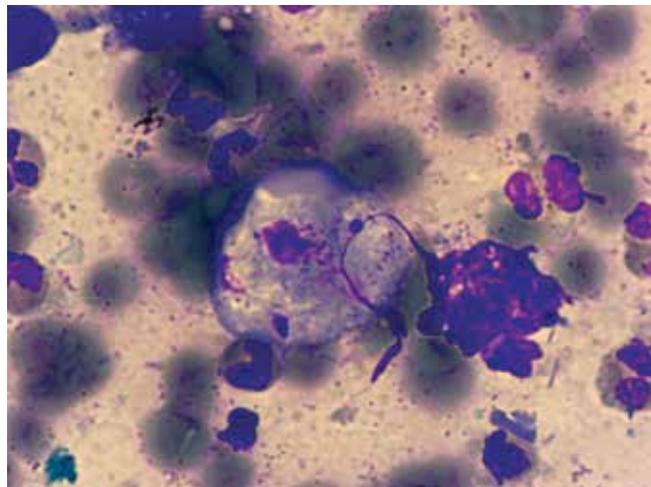


Рис. 3. Цитологическое исследование мазка из полости рта пациента с раком языка, проходящего лучевую терапию. Окраска по Романовскому–Гимзе. Определяются скопления *Trichomonas tenax*

Fig. 3. Oral scrape smear cytology of a patient with tongue cancer receiving radiotherapy. Giemsa staining. Clusters of *Trichomonas tenax* can be seen

Наш опыт подтвердил безопасность применения цетуксимаба на фоне облучения с целью радиомодификации для улучшения локального контроля и увеличения сроков наблюдения. Хотя и наблюдались специфичные для химиотерапии осложнения I–II степени, однако они не приводили к отказу от запланированного объема и дозы облучения. Явлений токсичности III–IV степени не наблюдалось.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Терапевтическая радиология: национальное руководство. Под ред. А.Д. Каприна, Ю.С. Мардынского. М.: Гэотар-Медиа, 2018. 704 с. [Therapeutic radiology: national guidelines. Ed. by A.D. Kaprin, Yu.S. Mardynsky. Moscow: Geotar-Media, 2018. 704 p. (In Russ.)].
2. Xie Y., Shen G. Association of neck dissection with survival for early stage N0 tongue cancer: a SEER population-based study. *Medicine (Baltimore)* 2018;97(51):13633. DOI: 10.1097/MD.00000000000013633.
3. Алиева С.Б., Ткачев С.И., Любаев В.Л. и др. Химиолучевая терапия местнораспространенного рака головы и шеи III–IV стадии. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2007;18(2):39–42. [Alieva S.B., Tkachev S.I., Lubaev V.L. et al. Chemoradiotherapy of stage III–IV locally advanced head and neck cancer. *Vestnik RONC im. N.N. Blokhina RAMN = Journal of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS* 2007;18(2):39–42. (In Russ.)].
4. Vallerga A.K., Zarling D.A., Kinsella T.J. New radiosensitizing regimens, drugs, prodrugs, and candidates. *Clin Adv Hematol Oncol* 2006;2(12):793–805.
5. Проект клинических рекомендаций по реабилитации онкологических пациентов. Доступно по: <http://oncology-association.ru/clinical-guidelines>. [The project of the clinical guidelines on rehabilitation of cancer patients. Available at: <http://oncology-association.ru/clinical-guidelines>. (In Russ.)].
6. Геворков А.Р., Бойко А.В., Болотина Л.В., Шашков С.В. Основные принципы ведения пациентов с мукозитом и дерматитом при лучевом лечении с лекарственной модификацией больных плоскоклеточным раком оротофарингеальной области. Опухоли головы и шеи 2016;6(3):12–21. [Gevorkov A.R., Boyko A.V., Bolotina L.V., Shashkov S.V. Basic principles of managing radiation and drug induced mucositis and dermatitis for oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2016;6(3):12–21. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2222-1468-2016-6-3-12-21.
7. Sato H., Tsukahara K., Okamoto I. et al. Clinical outcomes of platinum-based chemotherapy plus cetuximab for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: comparison between platinum-sensitive and platinum-resistant patients. *Acta Otolaryngol* 2019;139(2):201–5. DOI: 10.1080/00016489.2018.1551623.

Вклад авторов

Д.В. Сикорский: разработка дизайна исследования, проведение операций, получение данных для анализа, анализ полученных данных (включая статистический), обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
Н.В. Канищева: проведение лучевой терапии, получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи;
С.О. Подвязников: разработка дизайна исследования, научное редактирование статьи;
Д.В. Скамницкий: планирование лучевой терапии, получение данных для анализа;
С.В. Сметанина: проведение лабораторных исследований, написание текста статьи;
А.М. Ермолаева: проведение полихимиотерапии, получение данных для анализа, написание текста статьи;
К.В. Базанов: проведение операций;
С.Р. Пахомов: проведение лучевой терапии, получение данных для анализа, написание текста статьи.

Authors' contributions

D.V. Sikorsky: developing the research design, surgery treatment, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data (including statistics), reviewing of publications of the article's theme, article writing;
N.V. Kanishcheva: radiotherapy, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme;
S.O. Podvyaznikov: developing the research design, scientific editing of the article;
D.V. Skamnitsky: planning of radiotherapy, obtaining data for analysis;
S.V. Smetanina: laboratory research, article writing;
A.M. Ermolaeva: polychemotherapy, obtaining data for analysis, article writing;
K.V. Bazanov: surgery treatment;
S.R. Pakhomov: radiotherapy, obtaining data for analysis, article writing.

ORCID авторов/ORCID of authors

Д.В. Сикорский/D.V. Sikorsky: <https://orcid.org/0000-0002-5475-1219>
Н.В. Канищева/N.V. Kanishcheva: <https://orcid.org/0000-0002-0161-1896>
С.О. Подвязников/S.O. Podvyaznikov: <https://orcid.org/0000-0003-1341-0765>
Д.В. Скамницкий/D.V. Skamnitsky: <https://orcid.org/0000-0003-1959-8359>
С.В. Сметанина/S.V. Smetanina: <https://orcid.org/0000-0002-7000-5910>
А.М. Ермолаева/A.M. Ermolaeva: <https://orcid.org/0000-0001-8527-9116>
К.В. Базанов/K.V. Bazanov: <https://orcid.org/0000-0001-5932-282x>
С.Р. Пахомов/S.R. Pakhomov: <https://orcid.org/0000-0001-9321-454X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. 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 for the publication of their data.

Статья поступила: 03.06.2019. **Принята к публикации:** 26.08.2019.

Article received: 03.06.2019. **Accepted for publication:** 26.08.2019.

Опыт применения ингибитора сигнального пути Hedgehog в лечении рецидивирующего местно-распространенного и метастатического базальноклеточного рака кожи

З.А.-Г. Раджабова¹, М.А. Котов¹, З.С. Бекяшева¹, М.А. Раджабова², Е.В. Левченко¹

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

²ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России; Россия, 194044 Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

Контакты: Замира Ахмедовна Раджабова radzam@mail.ru

Цель исследования — описать опыт применения ингибитора сигнального пути Hedgehog (висмодегиба) в лечении рецидивирующего местно-распространенного и метастатического базальноклеточного рака кожи в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Петрова.

Материалы и методы. Выполнен анализ клинических данных 10 пациентов, которые принимали участие в многоцентровом нерандомизированном клиническом исследовании II фазы ERIVANCE BBC (NCT833417 на ClinicalTrials.gov). Пациенты ежедневно принимали висмодегиб перорально в дозе 150 мг до прогрессирования заболевания или развития непереносимости вследствие возникновения побочных эффектов. Эффективность и безопасность оценивали 1 раз в 4 нед.

Результаты. Полный регресс заболевания наблюдался у 7 пациентов, при этом средний срок применения препарата составил 240 ± 65 дней. Стабилизация произошла у 2 пациентов, минимальная продолжительность приема препарата составила 336 дней.

У 1 пациента заболевание продолжило прогрессировать после 728 дней приема препарата. Побочные эффекты I степени по CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events, общие критерии оценки побочных эффектов) 3-го пересмотра зарегистрированы у всех пациентов: мышечные судороги, алопеция и изменение вкусовой чувствительности — у 9, только мышечные судороги — у 1.

Заключение. Полученные результаты подтвердили достаточную безопасность висмодегиба, благодаря чему его можно применять у пожилых пациентов с сопутствующей патологией. Высокая частота ответа на лечение, в том числе полный регресс заболевания у 70 % пациентов, свидетельствует о том, что назначение висмодегиба — один из возможных методов лечения метастатической формы базальноклеточного рака кожи и рецидивов местно-распространенных форм.

Ключевые слова: базальноклеточный рак кожи, сигнальный путь Hedgehog, висмодегиб

Для цитирования: Раджабова З.А.-Г., Котов М.А., Бекяшева З.С. и др. Опыт применения ингибитора сигнального пути Hedgehog в лечении рецидивирующего местно-распространенного и метастатического базальноклеточного рака кожи. Опухоли головы и шеи 2019;9(4):38–42.

DOI: 10.17650/2222-1468-2019-9-4-38-42

Use of the Hedgehog signaling pathway inhibitor in the treatment of recurrent locally advanced and metastatic basal cell skin cancer

Z. A.-G. Radzhabova¹, M. A. Kotov¹, Z. S. Bekyasheva¹, M. A. Radzhabova² E. V. Levchenko¹

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

²S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia; 6 Akademika Lebedeva St., Saint Petersburg 194044, Russia

The study objective is to provide data on the use of the Hedgehog signaling pathway inhibitor (vismodegib) in the treatment of recurrent locally advanced and metastatic basal cell skin cancer at the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology.

Materials and methods. Clinical data of 10 patients who participated in a multicenter, non-randomized clinical trial of phase II ERIVANCE BBC (ClinicalTrials.gov NCT833417). Patients took the daily studied drug vismodegib orally at a dose of 150 mg daily until disease progression or intolerance due to side effects. Efficiency and safety assessment was carried out once every 4 weeks.

Results. Complete regression was achieved in 7 patients, while the average duration of use of the drug was 240 ± 65 days. Stabilization was observed in 2 patients, the minimum duration of the drug was 336 days. One patient showed progression after 728 days of taking the drug. Side effects of the 1 grade according to CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events), v. 3.0 were observed in all patients, in 9 they were expressed in muscle cramps, alopecia and changes in taste sensitivity, and in 1 patient isolated in the form of muscle cramps.

Conclusion. The results show a good safety profile of vismodegib, which allows it to be used in elderly patients with concomitant pathology. The frequency of response to treatment, including the achievement of complete regression in 70 % of patients, makes vismodegib an acceptable treatment option for metastatic form of basal cell skin cancer and relapse of locally advanced forms.

Key words: basal cell skin cancer, Hedgehog signaling pathway, vismodegib

For citation: Radzhabova Z.A.-G., Kotov M.A., Bekyasheva Z.S. et al. Use of the Hedgehog signaling pathway inhibitor in the treatment of recurrent locally advanced and metastatic basal cell skin cancer. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2019;9(4):38–42. (In Russ.).

Введение

Базальноклеточный рак кожи — наиболее распространенная злокачественная опухоль [1, 2], представляющая собой актуальную проблему здравоохранения [3]. Несмотря на то что в большинстве случаев заболевание протекает как локальное поражение кожи и хорошо поддается хирургическому лечению и лучевой терапии, в ряде случаев оно может переходить в местнораспространенную или, реже, метастатическую форму [4]. Известно, что до 30 % гигантских базальноклеточных карцином возникает вследствие поздней диагностики и отсроченного начала лечения [5]. Такие опухоли могут не поддаваться лечению стандартными методами [6–8], и в этом случае возможности лечения пациентов ограничены.

Большинство базальноклеточных карцином, включая местнораспространенные и метастатические формы, имеют генетические изменения в сигнальном пути Hedgehog, приводящие к неконтролируемой пролиферации клеток [9, 10]. Поэтому эти генетические мутации, как главный механизм патогенеза и прогрессирования базальноклеточного рака кожи, представляют собой мишень для терапевтических агентов. Висмодегиб — первый препарат из класса низкомолекулярных ингибиторов сигнального пути Hedgehog [11–13], который был одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (U.S. Food and Drug Administration) [14] и Европейским медицинским агентством (European Medicines Agency) [15] для лечения взрослых пациентов с метастатической или местнораспространенной формой рака, рецидивирующей после хирургического лечения и не поддающейся хирургическому лечению и лучевой терапии. В настоящее время висмодегиб одобрен более чем в 60 странах мира. Совсем недавно на основании результатов исследования BOLT был одобрен второй препарат из класса ингибиторов сигнального пути Hedgehog — сонедегиб [16].

Первичный анализ в рамках многоцентрового нерандомизированного клинического исследования II фазы ERIVANCE BBC [17] показал, что частота ответа на лечение достигает 30 % при метастатической форме базальноклеточного рака кожи и 43 % при местнораспространенной форме, а средняя длительность терапии до возникновения ответа составляет 12,9 и 7,6 мес соответственно.

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова принимал участие

в исследовании ERIVANCE BBC. **Цель данной работы** — описать опыт применения ингибитора сигнального пути Hedgehog (висмодегиба) в лечении рецидивирующего местнораспространенного и метастатического базальноклеточного рака кожи в нашем центре.

Материалы и методы

В анализ включены данные 10 пациентов (средний возраст $66,5 \pm 8,4$ года) с местнораспространенной, рецидивирующей и метастатической формами базальноклеточного рака кожи, которые прошли лечение висмодегибом в рамках многоцентрового нерандомизированного клинического исследования II фазы ERIVANCE BBC (NCT833417 на ClinicalTrials.gov) в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Петрова. Спонсором исследования является фармацевтическая компания Roche.

Локализация очагов базальноклеточного рака была различной, а их количество варьировало; чаще наблюдалось множественное поражение кожи лица и туловища. Отдаленные метастазы, расположенные в легких и костях, наблюдались у 3 из 10 пациентов. Все пациенты до включения в исследование прошли лечение различными методами, в том числе применялись хирургическое лечение, криодеструктивное воздействие, близкофокусная рентгенотерапия, лазерная деструкция либо фотодинамическая терапия (см. таблицу).

В рамках исследования пациенты получали висмодегиб в дозе 150 мг перорально до прогрессирования либо развития непереносимости вследствие возникновения побочных эффектов. Оценивали эффективность препарата по критерию частоты ответа на лечение с использованием 1-й версии критериев RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, критерии оценки ответа солидных опухолей) для метастатической формы [18], а при местнораспространенной форме критерием эффективности было уменьшение размеров опухоли на 30 % и более либо исчезновение изъязвления. Оценка эффективности препарата проводилась 1 раз в 4 нед. В рамках данного исследования также оценивали степень безопасности препарата в соответствии с 3-й версией CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events, общие критерии оценки побочных эффектов) [19].

Результаты

Ни один пациент не выбыл из исследования из-за непереносимости побочных эффектов.

Характеристика пациентов с местно-распространенным, рецидивирующим и метастатическим базальноклеточным раком кожи, которые получали лечение висмодегибом (n = 10)

Characteristics of patients with locally advanced, recurrent and metastatic basal cell skin cancer treated with vismodegib (n = 10)

Характеристика Characteristic	Число пациентов Number of patients	
	абс. abs.	%
Пол: Sex:		
мужской male	4	40
женский female	6	60
Локализация: Localization:		
лицо и туловище face and body	4	40
нос nose	2	20
лоб forehead	1	10
множественные поражения кожи волосистой части головы, лица и туловища multiple skin lesions of the scalp, face and body	1	10
заушная область behind the ear	1	10
нижняя конечность lower extremity	1	10
Метастазы: Metastases:		
есть yes	3	30
нет no	7	70
Локализация метастазов: Localization of metastases:		
кости bones	1	10
легкие lungs	1	10
кости и легкие bones and lungs	1	10
Близкофокусная рентгенотерапия: Short-focus radiotherapy:		
проведена yes	4	40
не проводилась no	6	60
Количество этапов близкофокусной рентгенотерапии: Number of stages of short-focus radiotherapy:		
1 этап 1 stage	2	20
2 этапа 2 stages	2	20

Хирургическое лечение: Surgical treatment:		
проведено yes	3	30
не проводилось no	7	70
Количество хирургических операций: The number of surgical operations:		
1	1	10
2	2	20
3	1	10
4	1	10
5	1	10
9	1	10
Криодеструкция: Cryodestruction:		
проведена yes	4	40
не проводилась no	6	60
Фотодинамическая терапия: Photodynamic therapy:		
проведена yes	4	40
не проводилась no	6	60
Местное медикаментозное лечение: Local medical treatment:		
проведено yes	9	90
не проводилось no	1	10

Полный регресс опухоли зарегистрирован у 7 пациентов (рис. 1, 2), при этом минимальная продолжительность приема препарата составила 84 дня, максимальная – 336 дней, среднее значение – 240 ± 65 дней.

Стабилизация произошла у 2 пациентов, при этом минимальная продолжительность приема препарата составила 336 дней, максимальная – 672 дня.

Прогрессирование наблюдалось у 1 пациента с локализацией первичной опухоли на коже лба и метастатическим поражением легких и костей. Продолжительность приема препарата составила 728 дней.

Побочные эффекты препарата наблюдались у всех пациентов: у 9 – мышечные судороги, алопеция и изменение вкусовой чувствительности, у 1 – только мышечные судороги. При этом тяжесть всех побочных эффектов соответствовала I степени по СТСАЕ 4-й версии, поэтому не потребовалась отмена препарата и снижение его дозы.

Заключение

Полученные результаты свидетельствуют о достаточной безопасности препарата висмодегиб, позволяющей применять его у пожилых пациентов с сопутствующей



Рис. 1. Пациентка С., 67 лет. Базальноклеточный рак волосистой части головы: а – первичная опухоль; б – через 1 мес лечения висмодегибом; в – через 2 года после окончания лечения

Fig. 1. Patient С., 67 years old. Basal cell skin cancer of the scalp: а – primary tumor; б – after 1 month of therapy with vismodegib; в – 2 years after the treatment

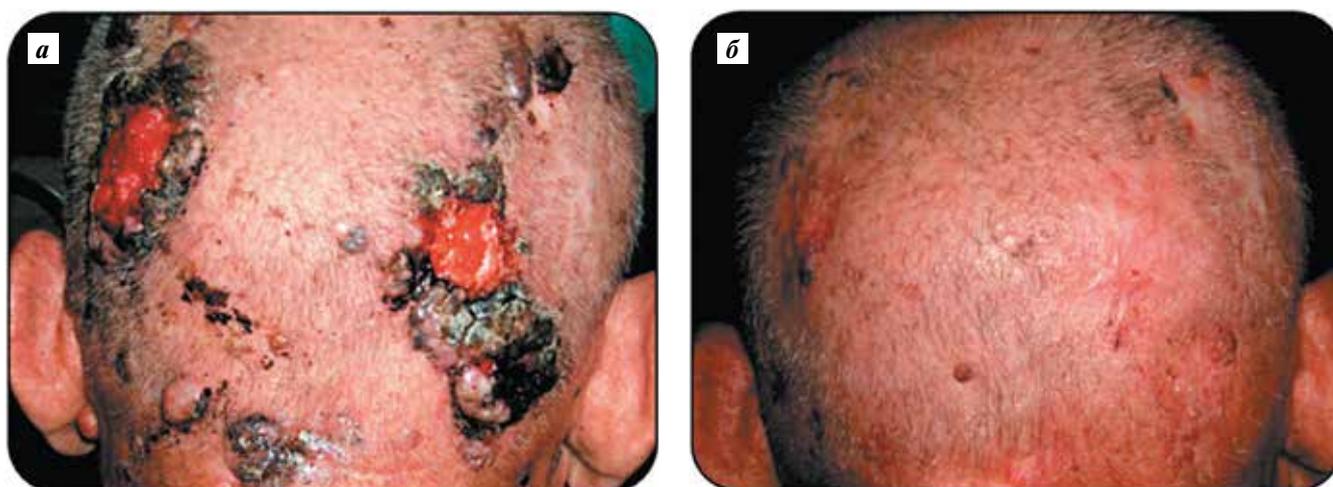


Рис. 2. Пациентка С., 66 лет. Базальноклеточный рак волосистой части головы: а – первичная опухоль; б – через 2 года после лечения висмодегибом

Fig. 2. Patient С., 66 years old. Basal cell skin cancer of the scalp: а – primary tumor; б – 2 years after therapy with vismodegib

патологией. Хороший ответ на лечение, в том числе полный регресс заболевания у 70 % пациентов, свидетельствует о том, что назначение висмодегиба – один

из возможных методов лечения метастатической формы базальноклеточного рака кожи и рецидивов его местно-распространенных форм.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Macha M.A., Batra S.K., Ganti A.K. Profile of vismodegib and its potential in the treatment of advanced basal cell carcinoma. *Cancer Manag Res* 2013;5:197–203. DOI: 10.2147/CMAR.S45976.
- Wu S., Han J., Li W.-Q. et al. Basal-cell carcinoma incidence and associated risk factors in U.S. women and men. *Am J Epidemiol* 2013;178(6):890–7. DOI: 10.1093/aje/kwt073.
- Lucas R., McMichael T., Smith W., Armstrong B. Solar ultraviolet radiation: global burden of disease from solar ultraviolet radiation. *Environmental Burden of Disease Series*, No. 13. Geneva: World Health Organization, 2006. 250 p. Available at: http://www.who.int/uv/health/solaruvradfull_180706.pdf.
- 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;25(3):218–23. DOI: 10.1097/CCO.0b013e32835ff438.
- Varga E., Korom I., Raskó Z. et al. Neglected basal cell carcinomas in the 21st century. *J Skin Cancer*. 2011;2011:392151. DOI: 10.1155/2011/392151.
- Wadhwa A., Fazio M., Bricca G., Stanton O. Metastatic basal cell carcinoma: a case report and literature review. How accurate is our incidence data? *Dermatol Online J* 2006;12(5):7.
- Lo J.S., Snow S.N., Reizner G.T. et al. Metastatic basal cell carcinoma: report of twelve cases with a review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1991;24(5 Pt 1):715–9. DOI: 10.1016/0190-9622(91)70108-E.
- Snow S.N., Sahl W., Lo J.S. et al. Metastatic basal cell carcinoma: report of five cases. *Cancer* 1994;73(2):328–35. DOI: 10.1002/1097-0142(19940115)73:2<328::AID-CNCR2820730216>3.0.CO;2-U.

9. Reifenger J., Wolter M., Weber R.G. et al. Missense mutations in SMOH in sporadic basal cell carcinomas of the skin and primitive neuroectodermal tumors of the central nervous system. *Cancer Res* 1998;58(9):1798–803.
10. Xie J., Murone M., Luoh S.-M. et al. Activating Smoothed mutations in sporadic basal-cell carcinoma. *Nature* 1998;391(6662):90–2. DOI: 10.1038/34201.
11. Göppner D., Leverkus M. Basal cell carcinoma: from the molecular understanding of the pathogenesis to targeted therapy of progressive disease. *J Skin Cancer* 2011;2011:650258. DOI: 10.1155/2011/650258.
12. Daya-Grosjean L., Couvé-Privat S. Sonic hedgehog signaling in basal cell carcinomas. *Cancer Lett* 2005;225(2):181–92. DOI: 10.1016/j.canlet.2004.10.003.
13. LoRusso P.M., Rudin C.M., Reddy J.C. et al. Phase I trial of hedgehog pathway inhibitor vismodegib (GDC-0449) in patients with refractory, locally advanced or metastatic solid tumors. *Clin Cancer Res* 2011;17(8):2502–11. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2745.
14. Food and Drug Administration. Skin cancer patients have more treatment options. Available at: <https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/skin-cancer-patients-have-more-treatment-options>.
15. European Medicines Agency. European Public Assessment Report: Erivedge. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/erivedge>.
16. Migden M.R., Guminski A., Gutzmer R. et al. Treatment with two different doses of sonidegib in patients with locally advanced or metastatic basal cell carcinoma (BOLT): a multicentre, randomised, double-blind phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(6):716–28. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)70100-2.
17. Sekulic A., Migden M.R., Oro A.E. et al. Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2012;366(23):2171–9. DOI: 10.1056/NEJMoa1113713.
18. Therasse P., Arbuck S.G., Eisenhauer E.A. et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(3):205–16. DOI: 10.1093/jnci/92.3.205.
19. National Cancer Institute: Cancer Therapy Evaluation Program: Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0(CTCAE). Available at: http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf.

Вклад авторов

З.А.-Г. Раджабова, М.А. Котов: сбор и анализ данных, обзор публикаций по теме, написание текста статьи;

З.С. Бекашева: обзор публикаций по теме статьи, анализ данных;

М.А. Раджабова: обзор публикаций по теме статьи;

Е.В. Левченко: научное руководство исследованием.

Authors' contributions

Z.A.-G. Radzhabova, M.A. Kotov: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme, article writing;

Z.S. Bekyasheva: reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data;

M.A. Radzhabova: reviewing of publications of the article's theme;

E.V. Levchenko: scientific supervision.

ORCID авторов/ORCID of authors

З.А.-Г. Раджабова/Z.A.-G. Radzhabova: <https://orcid.org/0000-0002-6895-0497>

М.А. Котов/M.A. Kotov: <https://orcid.org/0000-0002-2586-1240>

З.С. Бекашева/Z.S. Bekyasheva: <https://orcid.org/0000-0002-0458-4811>

М.А. Раджабова/M.A. Radzhabova: <https://orcid.org/0000-0001-7490-4019>

Е.В. Левченко/E.V. Levchenko: <https://orcid.org/0000-0003-3837-2515>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено при финансовой поддержке компании Roche.

Financing. The study was funded by Roche.

Статья поступила: 22.09.2019. Принята к публикации: 16.11.2019.

Article received: 22.09.2019. Accepted for publication: 16.11.2019.

Эпидемиология офтальмоонкологических заболеваний взрослого населения Нижегородской области

М.А. Голованова¹, С.В. Саакян², А.Н. Денисенко¹

¹ГБУЗ НО «Городская больница №35»; Россия, 603089 Нижний Новгород, ул. Республиканская, 47;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России;
Россия, 105062 Москва, ул. Садовая-Черногрязская, 14/19

Контакты: Марина Александровна Голованова marina777it@mail.ru

Цель исследования – определить распространенность различных новообразований органа зрения среди взрослого населения Нижегородской области.

Материалы и методы. Выполнен ретроспективный анализ данных, полученных из медицинской документации 1601 пациента старше 18 лет, у которых проведены лечебно-диагностические мероприятия в период с 2008 по 2017 г. Выборка включала пациентов обоих полов и различных возрастных групп.

Результаты. На долю доброкачественных новообразований приходится 64,08 %, злокачественных – 35,92 %. Чаще встречаются онкологические заболевания век, среди которых доброкачественные новообразования эпителиального происхождения составляют 25,23 %. Среди опухолей увеального тракта (21,17 %) злокачественные новообразования, локализующиеся в хориоидее, составляют 10,68 %.

Заключение. В структуре офтальмоонкологических заболеваний взрослого населения Нижегородской области преобладают опухоли век, большинство из которых эпителиального происхождения. Среди новообразований увеального тракта превалируют злокачественные опухоли хориоидеи.

Ключевые слова: опухоли органа зрения, опухоли век, опухоли сетчатки, опухоли орбиты, опухоли увеального тракта, опухоли конъюнктивы и роговицы

Для цитирования: Голованова М.А., Саакян С.В., Денисенко А.Н. Эпидемиология офтальмоонкологических заболеваний взрослого населения Нижегородской области. Опухоли головы и шеи 2019;9(4):43–8.

DOI: 10.17650/2222-1468-2019-9-4-43-48

Epidemiology of ophthalmooncology among the adult population of the Nizhny Novgorod Region

M.A. Golovanova¹, S.V. Saakyan², A.N. Denisenko¹

¹City Hospital No. 35; 47 Republikanskaya St., Nizhny Novgorod 603089, Russia;

²Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, Ministry of Health of Russia; 14/19 Sadovaya-Chernogryazskaya St.,
Moscow 105062, Russia

The study objective is to estimate the prevalence of different tumors of the visual organ among the adult population of the Nizhny Novgorod Region.

Materials and methods. Epidemiological study was conducted on the basis of a retrospective analysis of medical documents of 1601 patients over 18 years of age, both sexes and different age groups receiving treatment and diagnostic measures in the period from 2008 to 2017.

Results. It was found that the share of benign tumors accounted for 64.08 %, and malignant – 35.92 %. The most common tumors of the eyelids, epithelial benign diseases account for 25.23 %. Among tumors of the uveal tract (21.17 %) malignant neoplasms in the choroid are 10.68 %.

Conclusion. In the structure of oncopathology of the population of the Nizhny Novgorod Region, eyelid tumors are common, most of which are of epithelial origin. Among the neoplasms of the uveal tract malignant neoplasms of the choroid prevail.

Key words: tumors of the visual organ, tumors of the eyelids, tumors of the retina, tumors of the orbit, tumors of the uveal tract, tumors of the conjunctiva and cornea

For citation: Golovanova M.A., Saakyan S.V., Denisenko A.N. Epidemiology of ophthalmooncology among the adult population of the Nizhny Novgorod Region. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2019;9(4):43–8. (In Russ.).

Введение

Анализ эпидемиологических показателей — неотъемлемая часть многих клинических исследований и одна из их целей, которая в процессе научных изысканий достигается опосредованно.

Онкологические заболевания органа зрения представляют собой медико-социальную проблему, актуальную для всех стран мира. Злокачественные новообразования (ЗНО) обуславливают высокую смертность и инвалидизацию населения, в том числе по причине развития периоперационных осложнений [1]. По данным А.Э. Аракелян и И.А. Кученковой, в Челябинской области ЗНО кожи век и придаточного аппарата глаза составляют 70–80 % от общего числа случаев онкологических заболеваний органа зрения [2]; ЗНО органа зрения чаще выявляют у женщин, чем у мужчин [3].

Офтальмоонкологическая патология возникает не только как первичное заболевание, но и в результате метастазирования. На внутриглазные метастазы приходится 64–67 % всех метастатических опухолей глаза, из них 88,0–90,7 % расположены в сосудистой оболочке. К моменту обнаружения метастазов у 30–44 % пациентов обычно уже определена первичная опухоль. Основным методом обследования больных с метастазами в хориоидею остается офтальмоскопия с широким зрачком. Для уточнения диагноза могут использоваться ультразвуковое исследование, оптическая когерентная томография сетчатки и других элементов глаза, ангиография с использованием флуоресцеина и индоцианина зеленого. Регистрация аутофлуоресценции применяется как вспомогательный метод [4–6].

Нижегородская область — один из крупнейших регионов Российской Федерации, находящийся в центре восточно-европейской части страны и входящий в состав Приволжского федерального округа. В Нижегородской области, площадь которой равняется 76900 км², на 01.01.2018 проживало 3 234 752 человека (по данным официальной статистики) [7]. В Нижнем Новгороде проживает 1 259 013 человек, что составляет 38,92 % от общего числа жителей области.

Цель данного исследования — определить распространенность различных новообразований органа зрения среди взрослого населения Нижегородской области.

В нашей работе эпидемиологические показатели были изучены с учетом гистотопографии опухолей. По топографическому принципу и ЗНО, и доброкачественные новообразования (ДНО) классифицируются следующим образом [8]:

1. Опухоли придаточного аппарата органа зрения:
 - 1.1. Опухоли век [9].
 - 1.2. Опухоли конъюнктивы глаза.
 - 1.3. Опухоли слезного аппарата.
2. Опухоли глазного яблока.
3. Опухоли орбиты [10].

По гистологическому типу опухоли органа зрения могут быть классифицированы в соответствии с тканями или клетками, из которых они происходят [11–12]:

1. Опухоли эпителиального происхождения.
2. Опухоли меланоцитарного происхождения.
3. Опухоли мезенхимального происхождения.
4. Сосудистые опухоли.
5. Нейрогенные опухоли.

Возможности современных методов статистического анализа распространенности офтальмоонкопатологии реализуются не в полном объеме [13]. В настоящее время отсутствует единый регистр больных с опухолями органа зрения с учетом топографического принципа, гендерно-возрастного распределения и других клинико-эпидемиологических аспектов. Создание территориального регистра таких больных в Нижнем Новгороде и Нижегородской области позволит провести ретроспективную оценку структуры и распространенности онкопатологии органа зрения, а впоследствии применить методы клинико-статистического моделирования для анализа и прогнозирования частоты изучаемой патологии на федеральном уровне. Исследование эпидемиологических показателей, характеризующих офтальмоонкологические заболевания населения Нижнего Новгорода и Нижегородской области, будет способствовать совершенствованию организации лечебно-диагностических мероприятий и внедрению профилактических мер.

Материалы и методы

Ретроспективное исследование проведено на базе офтальмологических отделений Нижегородской областной клинической больницы им. Н.А. Семашко и 5 городских больниц Нижнего Новгорода. Сведения о 1601 пациенте старше 18 лет были получены из архивов этих учреждений. Регистрацию данных пациента, изъятых из медицинской документации (истории болезни, операционных журналов, журналов гистологических исследований) осуществляли с использованием информационно-статистической системы. В соответствии с дизайном исследования данные собраны за 10-летний период — с 2008 по 2017 г.

В исследование включали только пациентов с верифицированным диагнозом «новообразование органа зрения и придаточного аппарата глаза».

Квантификацию и статистический анализ эпидемиологических параметров проводили с применением пакетов статистических программ, позволяющих интерпретировать результаты и представить их в графической или цифровой форме. Использована персональная электронно-вычислительная машина на платформе Genuine Intel CPU 575 с частотой 2,00 ГГц с установленными на нее лицензионными версиями программных пакетов Excel 2010, IBM SPSS Statistics Base 22.0.

Перед началом статистической обработки результатов все данные были экстраполированы, квантифицированы и представлены в виде матрицы данных с учетом всех исследуемых характеристик каждого пациента. Качественные признаки (например, название операции, исход заболевания и другие) были закодированы цифрами, а после статистической обработки выполнена дешифровка.

Статистическая обработка проведена с учетом параметрических и непараметрических критериев оценки значимости.

Результаты

Среди пациентов, данные которых были подвергнуты статистическому анализу, было 569 (35,54 %) мужчин и 1032 (64,46 %) женщины. Пациенты были также распределены по возрастным группам в соответствии с возрастной классификацией Всемирной организации здравоохранения (табл. 1). Средний возраст взрослых пациентов составил $59,4 \pm 15,2$ года.

Новообразования локализовались либо в одном глазу, либо в обоих (табл. 2).

Таблица 1. Половозрастное распределение взрослых пациентов с новообразованиями органа зрения и придаточного аппарата глаза, проживающих в Нижегородской области

Table 1. Sex and age distribution of adult patients with neoplasms of the eye and the accessory structures (in the Nizhny Novgorod Region)

Возрастная группа Age group	Возраст, лет Age, years	Мужчины Men	Женщины Women	Всего In total
Молодые Youth	18–44	114	173	287
Лица среднего возраста Middle age	45–59	173	257	430
Пожилые Elderly	60–74	194	394	588
Лица старческого возраста Senile	75–90	76	192	268
Долгожители Longevity	>90	12	16	28
Всего In total	—	569	1032	1601

Установлено, что наиболее распространенный среди взрослого населения Нижегородской области вид офтальмоонкологических заболеваний – ДНО (64,33 %). На долю ЗНО приходится 35,67 %.

Анализ частоты опухолей разной локализации показал, что наиболее часто встречаются опухоли век. Видимо, это связано с тем, что опухоли данной лока-

лизации может выявить при осмотре врач любой специальности, что обуславливает их своевременную диагностику. Реже наблюдаются опухоли области зрительного нерва и сетчатки.

Таблица 2. Распространенность опухолей органа зрения и придаточного аппарата глаза односторонней и двусторонней локализации у взрослых пациентов, проживающих в Нижегородской области

Table 2. The incidence of neoplasms of the eye and the accessory structures depending on unilateral and bilateral localization in adult patients (in the Nizhny Novgorod Region)

Локализация Localization	Доброкачественное новообразование Benign neoplasm	Злокачественное новообразование Malignant neoplasm	Всего In total
Правый глаз Right eye	466	282	748
Левый глаз Left eye	501	239	740
Оба глаза Both eyes	63	50	113
Всего In total	1030	571	1601

При оценке распространенности того или иного вида опухолей глаза и его придаточного аппарата следует учитывать не только их топографию, но и особенности гистологического строения. Морфофункциональные особенности структур органа зрения, а также



Рис. 1. Плоскоклеточный рак конъюнктивы левого глаза с прорастанием в орбиту

Fig. 1. Squamous cell carcinoma of the conjunctiva of the left eye with germination into the orbit

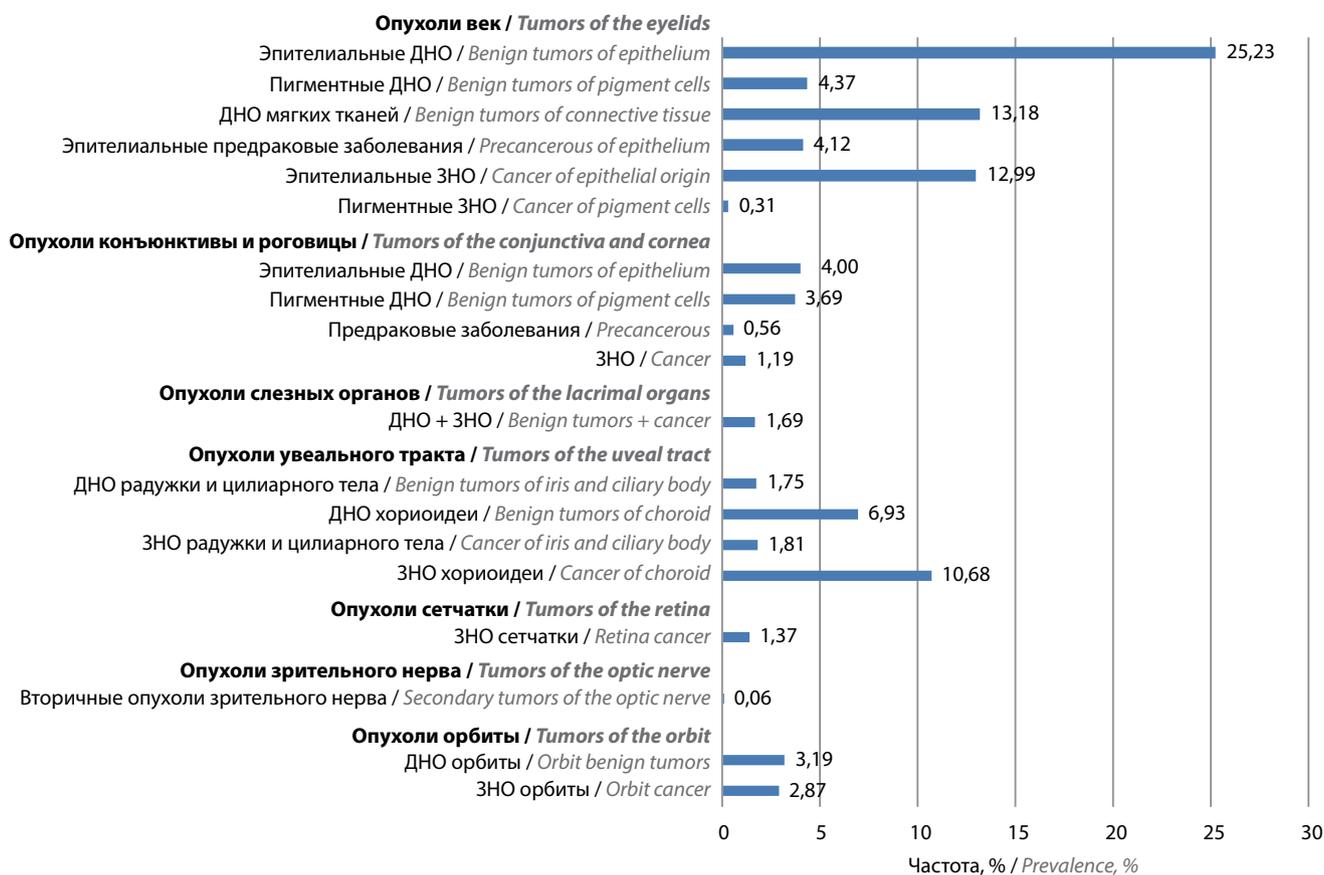


Рис. 2. Распространенность офтальмоонкологической патологии среди взрослого населения Нижегородской области в 2008–2017 гг. ДНО – доброкачественные новообразования; ЗНО – злокачественные новообразования

Fig. 2. Prevalence of ophthalmooncological pathology among the adult population of Nizhny Novgorod Region in 2008–2017

особенности их васкуляризации предопределяют склонность к развитию новообразований. Широко известно, что эпителиальная ткань активно регенерирует и поэтому более чувствительна к воздействию канцерогенных факторов, которые изменяют митотическую активность клеток и нарушают их апоптоз. По результатам нашего исследования, у взрослого населения Нижегородской области преобладали именно новообразования эпителиального происхождения (рис. 1). На долю ДНО век эпителиального происхождения приходилось 25,23 %, причем наиболее часто встречались папилломы и атеромы (рис. 2). Распространенность ЗНО эпителиального происхождения составила 12,99 %, преобладали базальноклеточные (рис. 3, 4) и плоскоклеточные карциномы. Старческие бородавки, относящиеся к эпителиальным предраковым заболеваниям, выявлены у 3,79 % взрослого населения. Частота пигментных опухолей составила суммарно 8,37 %, из них на долю пигментных опухолей век приходилось 4,37 %, на долю опухолей конъюнктивы и роговицы глаза – 3,69 %. Злокачественные пигментные опухоли указанных локализаций встречались с частотой 0,31 %. Опухоли увеального тракта составили 21,17 % случаев (рис. 5), из них 10,68 % – ЗНО хориоидеи.



Рис. 3. Базальноклеточная карцинома нижнего века левого глаза

Fig. 3. Basal cell carcinoma of the lower eyelid of the left eye



Рис. 4. Базальноклеточная карцинома верхнего века левого глаза
Fig. 4. Basal cell carcinoma of the upper eyelid of the left eye

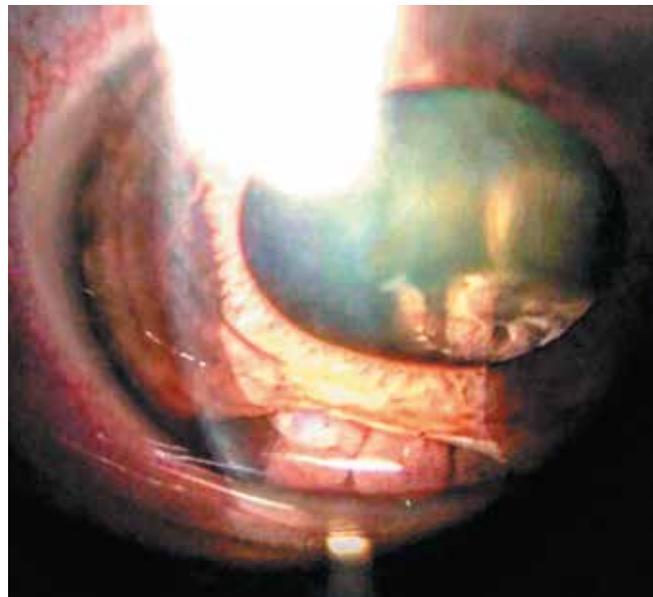


Рис. 5. Меланома цилиарного тела с прорастанием в переднюю камеру глаза
Fig. 5. Melanoma of the ciliary body with germination in the anterior chamber of the eye

Заключение

В 2008–2017 гг. у жителей Нижегородской области ДНО органа зрения встречались в 2 раза чаще, чем ЗНО. В структуре онкопатологии преоблада-

ли опухоли век, большинство из которых – ДНО эпителиального происхождения. Среди новообразований увеального тракта превалировали ЗНО хориоидеи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Саакян С.В., Орлова Е.Н., Мякошина Е.Б. Собственный опыт применения глазных капель офтаквикс для профилактики послеоперационных инфекционных осложнений после лечения внутриглазных опухолей. Эффективная фармакотерапия 2018;7(1):14–7. [Saakyan S.V., Orlova E.N., Myakoshina E.B. Own experience of application of eye drops oftakvix for prevention of post-operative infectious complications after treatment of intraocular tumors. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy* 2018;7(1):14–7. (In Russ.)].
2. Аракелян А.Э., Кученкова И.А. Клинико-эпидемиологические аспекты злокачественных новообразований кожи век в Челябинской области. Вестник Совета молодых ученых и специалистов Челябинской области 2014;(1–2): 7–11. [Arakelyan A.E., Kuchenkova I.A. Clinic and epidemiological aspects of eyelid skin cancer in the Chelyabinsk Region. *Vestnik Soveta molodykh uchyonikh i spetsialistov Chelyabinskoy oblasti = Bulletin of the Council of Young Scientists and Specialists of the Chelyabinsk Region* 2014;(1–2):7–11. (In Russ.)].
3. Аракелян А.Э., Панова И.Е., Тюков Ю.А., Кученкова И.А. Злокачественные новообразования кожи век и придаточного аппарата глаза в Челябинской области: структура, динамика заболеваемости и клинические особенности. Медицинский вестник Башкортостана 2014;9(2):172–6. [Arakelyan A.E., Panova I.E., Tyukov Yu.A., Kuchenkova I.A. Malignant tumors of eyelid and adnexa of the eye in Chelyabinsk Region: structure, incidence and clinical features. *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana = Bashkortostan Medical Journal* 2014;9(2):172–6. (In Russ.)].
4. Мякошина Е.Б. Комплексная диагностика начальной меланомы хориоидеи. Российский электронный журнал лучевой диагностики 2016;6(4):19–28. [Myakoshina E.B. Complex diagnostics of early choroidal melanoma. *Rossiyskiy elektronny zhurnal luchevoy diagnostiki = Russian Electronic Journal of Radiology* 2016;6(4):19–28. (In Russ.)]. DOI: 10.21569/2222-7415-2016-6-4-19-28.
5. Цыганков А.Ю., Амирян А.Г., Саакян С.В. Роль патоморфологических и молекулярно-генетических факторов в развитии экстрабульбарного роста увеальной меланомы. Современные технологии в медицине 2016;8(2):76–83. [Tsygankov A.Yu., Amiryany A.G., Saakyan S.V. The role of pathologic and molecular genetic factors in development of uveal melanoma extrabulbar growth. *Sovremennye tekhnologii v meditsine = Modern Technologies in Medicine* 2016;8(2):76–83. (In Russ.)]. DOI: 10.17691/stm2016.8.2.11.
6. Амирян А.Г., Саакян С.В. Факторы прогноза увеальной меланомы. Вестник офтальмологии 2015;131(1):90–5. [Amiryany A.G., Saakyan S.V. Prognostic factors for uveal melanoma. *Vestnik oftalmologii = Russian Annals of Ophthalmology* 2015;131(1):90–5. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/oftalma2015131190-94.
7. Оценка численности постоянного населения. Доступно по: https://nizhstat.gks.ru/storage/mediabank/Оценка_численности_постоянного_населения.htm. [The estimated resident population.

Available at: [https://nizhstat.gks.ru/storage/mediabank/Оценка численности постоянного населения.htm](https://nizhstat.gks.ru/storage/mediabank/Оценка_численности_постоянного_населения.htm). (In Russ.).

8. Аксенова С.В., Куликова М.П., Седойкина А.В., Малькина М.В. Структура новообразований органа зрения у взрослого населения в Республике Мордовия. Научный альманах 2017;4–3(30):209–12. [Aksenova S.V., Kulikova M.P., Sedoykina A.V., Malkina M.V. Structure of neoplasms of the organ of vision in the adult population in the Republic of Mordovia. Nauchny almanakh = Science Almanac 2017;4–3(30):209–12. (In Russ.)]. DOI: 10.17117/na.2017.04.03.209.
9. Ильина Н.В. Комплексное ультразвуковое исследование в диагностике патологических состояний век и периорбитальной области. Медицинская визуализация 2014;(3):51–8. [Iliina N.V. Complex ultrasound diagnostic of lesions of eyelids and periorbital region. Meditsinskaya vizualizatsiya = Medical Visualization 2014;(3):51–8. (In Russ.)].
10. Лазарев А.Ю., Сакович В.П., Волкова Л.И. Клинические особенности злокачественных опухолей основания черепа с поражением орбиты. Вестник Уральской медицинской академической науки 2014;5(51):15–9. [Lazarev A.Yu., Sakovich V.P., Volkova L.I. Clinical features of malignant tumours of basis of the skull with orbit defeat. Vestnik Uralskoy meditsinskoy akademicheskoy nauki = Journal of Ural Medical Academic Science 2014;5(51):15–9. (In Russ.)].
11. Pe'er J. Eyelid tumors: classification and differential diagnosis. In: Clinical ophthalmic oncology: eyelid and conjunctival tumors. Ed. by J. Pe'er, A.D. Singh. 2nd edn. Berlin: Springer, 2014. Pp. 9–10. DOI: 10.1007/978-3-642-38336-6_2.
12. Cinotti E., Singer A., Labeille B. et al. Handheld in vivo reflectance confocal microscopy for the diagnosis of eyelid margin and conjunctival tumors. JAMA Ophthalmol 2017;135(8):845–51. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2017.2019.
13. Gundogan F.C., Yolcu U., Tas A. et al. Eyelid tumors: clinical data from an eye center in Ankara, Turkey. Asian Pac J Cancer Prev 2015;16(10):4265–9. DOI: 10.7314/apjcp.2015.16.10.4265.

Вклад авторов

М.А. Голованова: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;

С.В. Саакян: разработка дизайна исследования, научная консультация;

А.Н. Денисенко: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа.

Authors' contributions

M.A. Golovanova: developing the research design, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme, article writing;

S.V. Saakyan: developing the research design, scientific editing of the article;

A.N. Denisenko: developing the research design, obtaining data for analysis.

ORCID авторов/ORCID of authors

М.А. Голованова/M.A. Golovanova: <https://orcid.org/0000-0002-7086-0749>

С.В. Саакян/S.V. Saakyan: <https://orcid.org/0000-0001-8591-428X>

А.Н. Денисенко/A.N. Denisenko: <https://orcid.org/0000-0002-6877-4382>

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: 10.06.2019. **Принята к публикации:** 26.09.2019.

Article received: 10.06.2019. **Accepted for publication:** 26.09.2019.

Лечение нежелательных явлений, ассоциированных с приемом лenvатиниба, у пациентов с радиоодрефрактным дифференцированным раком щитовидной железы¹

М.Е. Cabanillas¹, S. Takahashi²

¹Department of Endocrine Neoplasia & Hormonal Disorders, The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center; Houston, Texas, USA;

²Department of Medical Oncology, Cancer Institute Hospital, Japanese Foundation for Cancer Research; Tokyo, Japan

Контакты: Maria E. Cabanillas mcabani@mdanderson.org

Лenvатиниб – мультикиназный ингибитор рецепторов к фактору роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF) 1–3, фактору роста фибробластов 1–4, тромбоцитарному фактору роста α , а также протоонкогенам RET и KIT. Лenvатиниб был одобрен в качестве препарата для монотерапии радиоодрефрактного дифференцированного рака щитовидной железы, а также (в комбинации с эверолимусом) как препарат 2-й линии для терапии прогрессирующего почечно-клеточного рака. Кроме того, сейчас проводятся исследования эффективности лenvатиниба в отношении нескольких типов злокачественных новообразований, включая неоперабельный гепатоцеллюлярный рак². Несмотря на то что лenvатиниб имеет высокую эффективность, при его применении могут развиваться неблагоприятные явления (НЯ), которые необходимо тщательно контролировать и активно лечить. Большинство из этих НЯ свойственны всем анти-VEGF-препаратам. Это артериальная гипертензия, диарея, повышенная утомляемость или астения, снижение аппетита и массы тела. В данном обзоре обобщены сведения о безопасности лenvатиниба и представлены рекомендации по лечению как частых, так и редких НЯ. Обсуждаются потенциальные механизмы, лежащие в основе этих НЯ, и предлагаются рекомендации по уменьшению выраженности токсических эффектов. Разработка плана лечения, включающего стратегии профилактики и терапии НЯ³, ассоциированных с приемом лenvатиниба, позволит улучшить качество жизни пациентов, повысить их приверженность к лечению, уменьшить необходимость в снижении дозы, временной или полной отмене препарата, а также обеспечить наилучшие исходы лечения.

Ключевые слова: нежелательные явления, дифференцированный рак щитовидной железы, лenvатиниб, побочные эффекты, ингибиторы тирозинкиназы

Для цитирования: Cabanillas M.E., Takahashi S. Лечение нежелательных явлений, ассоциированных с приемом лenvатиниба, у пациентов с радиоодрефрактным дифференцированным раком щитовидной железы. Опухоли головы и шеи 2019;9(4):49–61.

DOI: 10.17650/2222-1468-2019-9-4-49-61

Введение

Дифференцированный рак щитовидной железы (ДРЩЖ) – наиболее распространенная злокачественная опухоль щитовидной железы в Соединенных Штатах, составляющая более 90 % всех случаев рака щитовидной железы [1, 2]. У большинства пациентов с ДРЩЖ применяют стандартные методы лечения, включающие хирургическое вмешательство и последующее введение радиоактивного йода [3, 4]. Однако у небольшого числа пациентов (10–15 %) наблюдается первичная или приобретенная устойчивость к радиоiodтерапии, и в этих случаях говорят о радиоiodрефрактном ДРЩЖ (РР ДРЩЖ) [1, 2]. У пациентов с прогрессирующим РР ДРЩЖ прогноз, как правило, неблагоприятный; жи-

даемая продолжительность их жизни не превышает 3–6 лет, а 90 % таких пациентов умирают в течение 10 лет с момента выявления метастазов [2, 5, 6]. В связи с этим особую актуальность приобретает поиск дополнительных возможностей лечения пациентов с РР ДРЩЖ [2], и в последние годы на рынке появилось несколько новых препаратов.

Один из новейших классов препаратов, дающих хорошие результаты при РР ДРЩЖ, – ингибиторы тирозинкиназы (ИТК) [2, 7]. Первым ИТК, увеличившим выживаемость без прогрессирования (ВБП) у пациентов с РР ДРЩЖ, стал сорафениб, одобренный Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (US Food and Drug

¹ Публикуется на русском языке с разрешения авторов. Оригинал: Cabanillas M.E., Takahashi S. Managing the adverse events associated with lenvatinib therapy in radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer. Seminars in Oncology 2019;46:57–64. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2018.11.004. Распространяется по лицензии открытого доступа CC BY-NC-ND.

² В настоящий момент регистрационные исследования завершены. В Российской Федерации лenvатиниб с 2018 г. одобрен для монотерапии прогрессирующего или неоперабельного гепатоцеллюлярного рака у взрослых пациентов, ранее не проходивших системную терапию. – Прим. редакции.

³ При назначении лекарственных препаратов с целью профилактики и терапии НЯ следует учитывать показания к их применению, одобренные Министерством здравоохранения Российской Федерации. – Прим. редакции.

Administration) в 2013 г. [8, 9]. Позднее для лечения местного рецидивирующего или метастатического прогрессирующего РР ДРЩЖ был одобрен ленватиниб [4, 10]. Ленватиниб – пероральный мультикиназный ингибитор, действующий на рецепторы к фактору роста эндотелия сосудов 1–3 (vascular endothelial growth factor (VEGF) receptors (VEGFR)), рецепторы к фактору роста фибробластов 1–4 (fibroblast growth factor receptors, FGFR), рецепторы к тромбоцитарному фактору роста α (platelet-derived growth factor receptor- α (PDGFR)), а также протоонкогены *RET* и *KIT* [11–15]. Доклинические испытания ленватиниба показали, что он угнетает ангиогенез, а при моделировании раковых опухолей *in vivo* с применением ксенотрансплантации опухолевых клеток ленватиниб продемонстрировал мощную противоопухолевую активность [11, 15, 16]. Помимо VEGFR, мишенью ленватиниба также является FGFR, что может предотвратить развитие устойчивости к ИТК, поскольку известно, что сигнальный путь FGFR может использоваться вместо пути VEGFR в раковых клетках, которые подвергнуты действию ингибиторов VEGFR [17]. Ленватиниб статистически значительно увеличивал ВБП по сравнению с плацебо (медиана ВБП соответственно 18,3 и 3,6 мес; отношение рисков 0,21; 99 % доверительный интервал 0,14–0,31; $p < 0,001$) в исследовании III фазы по оценке эффективности ленватиниба (E7080) в лечении ДРЩЖ (Study of (E7080) Lenvatinib in Differentiated Cancer of the Thyroid, SELECT) [18]. Частота ответа на терапию ленватинибом также была значительно выше, чем при приеме плацебо (соответственно 65 и 1,5 %; $p < 0,001$) [18].

После одобрения сорафениба и ленватиниба (в дополнение к другим ИТК, используемым по различным показаниям) ингибиторы киназ все чаще применяются в клинической практике. Поскольку ИТК назначают, как правило, на длительное время, чрезвычайно важно своевременно выявлять их токсические эффекты и минимизировать их выраженность, чтобы пациенты могли продолжать прием препаратов, пока наблюдается положительный эффект терапии [19]. В этом обзоре будут рассмотрены токсические эффекты, ассоциированные с монотерапией ленватинибом, у пациентов с РР ДРЩЖ.

Токсичность ленватиниба при терапии радиоодрефрактанного дифференцированного рака щитовидной железы

Большинство участников (97,3 %) исследования SELECT, принимавших ленватиниб, сообщили о развитии нежелательных явлений (НЯ), в то время как в группе плацебо НЯ наблюдались у 59,5 % больных [18]. У 3/4 пациентов на фоне приема ленватиниба зарегистрированы НЯ III степени тяжести (или более тяжелые), что подчеркивает необходимость тщательного контроля состояния пациентов, раннего выявления

и лечения токсических эффектов, чтобы пациенты получили максимальную пользу от лечения. В исследовании SELECT наиболее частыми НЯ, ассоциированными с приемом ленватиниба, были артериальная гипертензия (67,8 %), диарея (59,4 %), повышенная утомляемость или астения (59,0 %), снижение аппетита (50,2 %) и массы тела (46,4 %), тошнота (41,0 %), стоматит (35,6 %), ладонно-подошвенная эритродизестезия (ЛПЭ) (31,8 %) и протеинурия (31,0 %) [18]. Эти весьма распространенные НЯ характерны для большинства ИТК, применяемых для лечения рака щитовидной железы [19].

Прерывание терапии ленватинибом может поставить под угрозу ее эффективность. В исследовании SELECT при анализе общих данных установлено, что прерывание лечения вследствие развития НЯ потребовалось у 14,2 % пациентов, принимавших ленватиниб, и у 2,3 % пациентов, получавших плацебо [18]. Наиболее часто терапию отменяли при возникновении астении и артериальной гипертензии. Временная отмена препарата и снижение его дозы, как и ожидалось, более часто происходило в группе ленватиниба, чем в группе плацебо (временная отмена – у 82,4 и 18,3 % соответственно; снижение дозы – у 67,8 и 4,6 %) [18]. Дозу ленватиниба снижали в основном при развитии диареи (22,6 %), артериальной гипертензии (19,9 %), протеинурии (18,8 %) и ухудшении аппетита (18,0 %) [18].

Дальнейший анализ данных исследования SELECT показал, что у пожилых пациентов, как правило, НЯ развиваются чаще, чем у более молодых [20]. В частности, НЯ III степени тяжести и более тяжелые НЯ наблюдались чаще у пациентов старше 65 лет, чем у пациентов более молодого возраста (соответственно у 88,7 и 67,1 %); поэтому временная отмена препарата, снижение дозы, а также полная отмена терапии чаще требовались пожилым пациентам [20]. Отметим, что при анализе сроков возникновения наиболее распространенных НЯ (диареи, утомляемости/астении/недомогания, протеинурии и ЛПЭ) в исследовании SELECT установлено, что эти НЯ развивались довольно рано – в первые 2 мес от начала лечения, причем их частота снижалась по мере увеличения длительности лечения [21]. Несмотря на то что данная закономерность может объясняться системной ошибкой (вызванной тем, что пациенты сообщали о меньшей тяжести НЯ, поскольку в конечном итоге привыкали к ним), исследователи предположили, что причиной может быть и действительное снижение выраженности симптомов с течением времени, по крайней мере при некоторых из этих НЯ [21].

Лечение нежелательных явлений

Большинство токсических эффектов ленватиниба, наблюдаемых у пациентов с РР ДРЩЖ, характерны для всех мультикиназных ингибиторов [18, 19, 22, 23]. Неадекватное лечение НЯ, вызванных ИТК, может снизить

приверженность пациентов к терапии и привести к раннему ее прерыванию, что и было продемонстрировано в одном из исследований применения ИТК при распространенном раке щитовидной железы [24]. Стратегия лечения НЯ включает поддерживающую терапию, изменение дозы и, при необходимости, отмену препарата. Подробное информирование пациента о признаках и симптомах НЯ, которые могут возникнуть при терапии левлатинибом, а также незамедлительное начало лечения НЯ при их появлении могут улучшить качество жизни пациентов и повысить эффективность терапии [25]. В табл. 1 обобщены сведения о НЯ, ассоциированных с приемом левлатиниба, а также представлены унифицированные терминологические критерии для оценки тяжести НЯ и предлагаемые стратегии лечения.

Артериальная гипертензия. Ингибирование разных киназ было ассоциировано с развитием артериальной гипертензии в нескольких клинических исследованиях [26, 27]. В большинстве исследований левлатиниба зарегистрирована высокая частота развития артериальной гипертензии, в том числе у пациентов с РР ДРШЖ [18, 28] и пациентов с почечно-клеточным раком, дополнительно принимавших эверолимус [29–31]. В исследовании SELECT артериальная гипертензия была зарегистрирована примерно у 68 % пациентов, принимавших левлатиниб, а тяжелая артериальная гипертензия (\geq III степени) наблюдалась более чем у 40 % больных [18]. Медиана продолжительности терапии до развития артериальной гипертензии в данном исследовании составила 2,3 нед (варьировала от 1,4 до 5,0 нед) [32].

Таблица 1. Наиболее распространенные нежелательные явления, связанные с приемом левлатиниба, и рекомендуемые лечебные мероприятия (в том числе снижение дозы и временная или полная отмена препарата) [10, 25, 43, 81, 82]

Нежелательное явление	Степень тяжести по СТСАЕ	Описание по СТСАЕ	Лечебные мероприятия
Артериальная гипертензия	I	Бессимптомное транзиторное (длящееся менее 24 ч) повышение артериального давления: диастолического более чем на 20 мм рт. ст. или систолического и диастолического до 150/100 мм рт. ст. и более, если ранее его уровень был в пределах нормы; медицинское вмешательство не показано	<ul style="list-style-type: none"> Изменение дозы левлатиниба не требуется. Агрессивное лечение гипертензии для поддержания артериального давления на уровне \leq140/90 мм рт. ст.
	II	Повторяющееся или стойкое (длящееся 24 ч и более) повышение давления: диастолического более чем на 20 мм рт. ст. или систолического и диастолического до 150/100 мм рт. ст. и более, если ранее его уровень был в пределах нормы; может быть показана монотерапия	<ul style="list-style-type: none"> Изменение дозы левлатиниба не требуется, за исключением случаев, когда антигипертензивное лечение неэффективно. Агрессивное лечение гипертензии для поддержания артериального давления на уровне \leq140/90 мм рт. ст.
	III	Артериальная гипертензия, требующая назначения >1 препарата или более интенсивной терапии, чем ранее	<ul style="list-style-type: none"> Временно прервать прием левлатиниба до тех пор, пока степень тяжести гипертензии не снизится до 0–II. Агрессивное лечение гипертензии для поддержания артериального давления на уровне \leq140/90 мм рт. ст.
	IV	Угрожающая жизни артериальная гипертензия	<ul style="list-style-type: none"> Полностью отменить левлатиниб. Снижение артериального давления путем интенсивной внутривенной инфузионной терапии в отделении интенсивной терапии
Протеинурия	I	0,15–1,0 г/сут	<ul style="list-style-type: none"> Не требуются
	II	$>1,0$ –3,5 г/сут	<ul style="list-style-type: none"> Временно прервать прием левлатиниба до тех пор, пока содержание белка в моче не снизится до 2,0 г/сут и менее. Рассмотреть возможность направления пациента к нефрологу
	III	$>3,5$ г/сут	<ul style="list-style-type: none"> Временно прервать прием левлатиниба до тех пор, пока содержание белка в моче не снизится до 2,0 г/сут и менее. Направить пациента к нефрологу
	IV	Нефротический синдром	<ul style="list-style-type: none"> Полностью отменить левлатиниб

Продолжение таблицы 1

Нежелательное явление	Степень тяжести по СТСАЕ	Описание по СТСАЕ	Лечебные мероприятия
Повышенная утомляемость, астения	I	Легкая усталость (по сравнению с обычным состоянием)	<ul style="list-style-type: none"> • Не требуются. Обсудить с пациентом вспомогательные средства. • Проверить уровень тиреотропного гормона и гемоглобина
	II	Умеренная слабость или слабость, затрудняющая выполнение некоторых действий в повседневной жизни	<ul style="list-style-type: none"> • Обсудить с пациентом психологические средства преодоления стресса, вызванного трудной ситуацией. • Проверить уровень тиреотропного гормона и гемоглобина
	III	Сильная слабость, мешающая повседневной жизни	<ul style="list-style-type: none"> • Рассмотреть возможность временной отмены леватиноба. • Проверить уровень тиреотропного гормона и гемоглобина
	IV	Инвалидность	<ul style="list-style-type: none"> • Прекратить прием леватиноба в случае отсутствия улучшений. • Проверить уровень тиреотропного гормона и гемоглобина
Тошнота	I	Снижение аппетита; прием твердой и жидкой пищи не затруднен	<ul style="list-style-type: none"> • Изменение дозы леватиноба не требуется; симптоматическое лечение
	II	Прием твердой и жидкой пищи затруднен, но отсутствуют снижение массы тела, обезвоживание или недоедание. Внутривенное введение жидкости, длящееся <24 ч	<ul style="list-style-type: none"> • Изменение дозы леватиноба не требуется; симптоматическое лечение
	III	Дефицит получаемых перорально калорий и жидкости. Внутривенное введение жидкости, питание через зонд или полностью парентеральное питание, продолжающееся ≥24 ч	<ul style="list-style-type: none"> • Временно прервать прием леватиноба до тех пор, пока степень тяжести тошноты не снизится до 0–I
	IV	Угрожающие жизни последствия	<ul style="list-style-type: none"> • Временно прервать прием леватиноба до тех пор, пока степень тяжести тошноты не снизится до 0–I
Диарея	I	Увеличение частоты стула на 3 и менее раза в сутки; умеренное увеличение объема отделяемого по стуле	<ul style="list-style-type: none"> • Изменение дозы леватиноба не требуется. • Рекомендовать пациенту прием безрецептурных препаратов для лечения диареи (например, лоперамида)
	II	Увеличение частоты стула на 4–6 раз в сутки; умеренное увеличение объема отделяемого по стуле; отсутствие изменений повседневной жизни. Внутривенное введение жидкости, длящееся <24 ч	<ul style="list-style-type: none"> • Изменение дозы леватиноба не требуется. • Обеспечить высокую приверженность к приему безрецептурных препаратов для лечения диареи и рассмотреть возможность назначения рецептурных препаратов
	III	Увеличение частоты стула на 7 и более раз в сутки; значительное увеличение объема отделяемого по стуле; изменение повседневной активности; госпитализация. Внутривенное введение жидкости, длящееся ≥24 ч	<ul style="list-style-type: none"> • Временно прервать прием леватиноба до тех пор, пока степень тяжести диареи не снизится до 0–I. • См. выше лечение диареи II степени тяжести
	IV	Угрожающие жизни последствия	<ul style="list-style-type: none"> • Полностью отменить леватиноб

Окончание таблицы 1

Нежелательное явление	Степень тяжести по СТСАЕ	Описание по СТСАЕ	Лечебные мероприятия
Рвота	I	1 эпизод за сутки	<ul style="list-style-type: none"> Изменение дозы ленватиниба не требуется. Проводить мониторинг состояния пациента и рекомендовать пациенту принимать ленватиниб с пищей
	II	2–5 эпизодов за сутки; внутривенное введение жидкости, длящегося <24 ч	<ul style="list-style-type: none"> Изменение дозы ленватиниба не требуется. Симптоматическое лечение тошноты и рвоты. Рекомендовать пациенту принимать ленватиниб с пищей
	III	≥6 эпизодов за сутки; внутривенное введение жидкостей или парентеральное питание, длящегося ≥24 ч	<ul style="list-style-type: none"> Временно прервать прием ленватиниба до тех пор, пока степень тяжести рвоты не снизится до 0–I. Симптоматическое лечение тошноты, рвоты и возможного обезвоживания
	IV	Угрожающие жизни последствия	<ul style="list-style-type: none"> Полностью отменить ленватиниб. См. выше лечение рвоты III степени тяжести
Стоматит	I	Эритема слизистой оболочки, минимальные симптомы, нормальное питание	<ul style="list-style-type: none"> Изменение дозы ленватиниба не требуется. Рекомендовать пациенту избегать тех видов пищи и зубных паст, которые усугубляют стоматит
	II	Очаговое изъязвление; питание затруднено, но пациент может есть и глотать специально подготовленную пищу (диета)	<ul style="list-style-type: none"> Местные анальгетики и кортикостероиды. Продолжать прием ленватиниба
	III	Сливающиеся язвы; кровотечение при незначительной травме; прием пищи нарушен	<ul style="list-style-type: none"> Временно прервать прием ленватиниба до тех пор, пока степень тяжести стоматита не снизится до 0–II
	IV	Некроз тканей, серьезное спонтанное кровотечение, угрожающие жизни последствия	<ul style="list-style-type: none"> Прекратить прием ленватиниба
Ладонно-подошвенная эритродизестезия	I	Минимальные изменения кожи или дерматит (например, эритема) без боли	<ul style="list-style-type: none"> Продолжить прием ленватиниба. Наносить увлажняющий крем или местные средства по мере необходимости (см. рисунок). Возможна консультация дерматолога или подиатра для раннего начала лечения
	II	Изменения кожи (например, шелушение, волдыри, кровотечение, отек) или боль, не сопровождающаяся нарушением функций	<ul style="list-style-type: none"> Рассмотреть возможность назначения глюкокортикостероидов или кремов с мочевиной (см. рисунок). Рассмотреть возможность консультации дерматолога и/или подиатра
	III	Язвенный дерматит или изменения кожи в сочетании с болью, сопровождающейся нарушением функций	<ul style="list-style-type: none"> Временно прервать прием ленватиниба до тех пор, пока степень тяжести эритродизестезии не снизится до 0–I. См. рисунок

Примечание. СТСАЕ – Common Terminology Criteria for Adverse Events (унифицированные терминологические критерии для оценки тяжести нежелательных явлений).

В японской выборке исследования SELECT артериальная гипертензия наблюдалась еще чаще (любой степени тяжести – у 87 %; тяжелая – у 80 %) [33]. Лечение остается симптоматическим, поскольку основная причина повышения артериального давления во время терапии ИТК пока точно не известна [34]. В одной из недавних публикаций сообщается, что ассоциированная с ленватинибом артериальная гипертензия может быть результатом сниженной продукции оксида азота из-за ингибирования VEGF и нарушения функции эндотелия [35]. Предполагается, что частота развития лекарственной гипертензии у пациентов, проходящих антиангиогенную терапию, может коррелировать с таргетной активностью препарата [36]; также выявлена корреляция между частотой артериальной гипертензии, вызванной ленватинибом, и ВБП [32].

Ранняя диагностика артериальной гипертензии может помочь избежать серьезных осложнений и позволит пациентам продолжить лечение [37, 38]. Круглосуточный мониторинг артериального давления может обеспечить раннее выявление любых его изменений и точную их оценку. Он позволил выявить ранние стадии артериальной гипертензии у пациентов, получающих ИТК [38]. Пациенты, самостоятельно регулярно контролируемые артериальное давление в домашних условиях во время терапии сунитинибом, смогли определить раннее его изменение, которое вполне могло остаться невыявленным в ходе нерегулярных визитов к врачу [37]. Для оптимального исхода терапии все пациенты должны знать свои индивидуальные пороговые значения артериального давления, на которых могут отразиться любые дополнительные факторы риска и которые могут служить для лечащего врача индикатором того, что требуется более раннее медицинское вмешательство (даже если давление пациента все еще в пределах нормы).

В случае возникновения артериальной гипертензии следует назначить стандартную антигипертензивную терапию. В соответствии с опубликованными рекомендациями медикаментозную терапию артериальной гипертензии следует начать при систолическом давлении ≥ 140 мм рт. ст. или диастолическом давлении > 90 мм рт. ст. [39, 40]. Стандартная медикаментозная терапия включает применение блокаторов кальциевых каналов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов рецепторов к ангиотензину II, диуретиков/тиазидов и блокаторов β -адренорецепторов [34]. Допускается назначение как одного препарата, так и нескольких; возможен подбор оптимальной дозы как одного препарата, так и нескольких одновременно [41]. Лечение артериальной гипертензии должно быть достаточно агрессивным, чтобы избежать неблагоприятных исходов.

Протеинурия. В исследовании SELECT примерно у 1/3 пациентов, принимавших ленватиниб, наблюдалась протеинурия, а у 10 % участников была диагно-

стирована тяжелая протеинурия (\geq III степени тяжести) [18]. В японской выборке исследования SELECT протеинурия зарегистрирована у большего числа пациентов (любой степени тяжести – у 63,3 %; тяжелая – у 20 %) [33]. Протеинурия – известный побочный эффект всех антиангиогенных препаратов, впервые выявленный при использовании бевацизумаба и характерный для большинства ИТК [19]. Перед назначением ленватиниба всем пациентам рекомендуется провести анализ мочи и оценить соотношение белка и креатинина, а в ходе лечения обязательно повторять исследования для контроля протеинурии [19]. Решение о прерывании терапии ленватинибом или изменении его дозы должно приниматься в индивидуальном порядке; важно, что замена ленватиниба на другой антиангиогенный ИТК может не принести никакой пользы, поскольку протеинурия является общим для всех антиангиогенных препаратов эффектом [19].

Повышенная утомляемость/астения. Повышенная утомляемость может быть не только следствием основного заболевания, но и результатом приема ленватиниба и/или симптомом гипотиреоза, анемии, депрессии, нарушений сна или боли. К примеру, слабость может быть вызвана повышением уровня тиреотропного гормона. У 57 % участников исследования SELECT, принимавших ленватиниб, уровень тиреотропного гормона был выше 0,5 МЕ/л, в то время как в группе плацебо таких пациентов было лишь 14 % [10]. Данное НЯ проявляется как постоянное мучительное чувство эмоциональной, физической и/или умственной усталости или истощения. Обусловленная онкологическим заболеванием слабость – распространенное явление, встречающееся примерно у 3/4 пациентов с метастатическим заболеванием и способное значительно ухудшить качество жизни пациента [42].

Лечение повышенной утомляемости может быть достаточно сложным. Первым шагом должно стать выявление любой поддающейся терапии причины, если она существует (например, анемии, дисфункции щитовидной железы, нарушения сна или депрессии) [43]. Функцию щитовидной железы следует оценить еще до начала лечения ленватинибом, а в ходе лечения контролировать ежемесячно и при необходимости назначить адекватную терапию. Если же основную причину выявить не удастся, то лечение этого НЯ должно включать поддерживающую терапию с адекватным питанием, физическими упражнениями и применением методов снижения стресса [19]. Однако следует помнить, что физические упражнения не рекомендованы пациентам с ЛПЭ, поскольку физические нагрузки могут усугубить это НЯ. Врач также должен рассмотреть возможность временной отмены ленватиниба, если пациент жалуется на умеренную или сильную утомляемость.

Диарея/тошнота и другие желудочно-кишечные НЯ. Диарея была очень распространенным НЯ в исследовании

SELECT: она зарегистрирована у 2/3 пациентов, принимавших ленватиниб. Тошнота и рвота также наблюдались достаточно часто (у 41 и 28 % пациентов соответственно) [18]. Желудочно-кишечные расстройства были нередки и при применении ленватиниба в клинической практике (диарея — в 45 % случаев, тошнота — в 18 % случаев) [44]. Результаты одного из недавних метаанализов данных клинических исследований II и III фазы указывают на то, что НЯ со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) характерны для всех ингибиторов VEGFR [45]. Диарея, в частности, может быть опасной для жизни, если ее не лечить должным образом [43].

В соответствии с опубликованными рекомендациями по лечению диареи, вызванной онкологическим заболеванием или химиотерапией, обучение пациентов считается очень важной составляющей терапии. Больные должны вести дневник с указанием всех эпизодов НЯ и степени их тяжести, а также любых сопутствующих симптомов. Основные методы лечения — изменение диеты (исключение из рациона продуктов, которые могут усугубить диарею или изменить консистенцию стула), устранение обезвоживания, а также назначение специальных препаратов, таких как лоперамид, и коррекция дозы у пациентов с НЯ III и IV степени тяжести. Для медикаментозного лечения данной группы НЯ чаще всего используют лоперамид или дифеноксилат/атропин; также возможно назначение будесонида или настойки опия. Направление пациента к гастроэнтерологу может быть необходимо для лечения обострений основного заболевания, ставшего причиной диареи, например язвенного колита. После стихания симптомов острой диареи возможен возврат к оптимальной дозе противоопухолевого препарата.

Стоматит/мукозит. Стоматит или мукозит часто возникает у пациентов, получающих ИТК и другие таргетные препараты [43]. Стоматит представляет собой болезненное воспаление слизистой оболочки полости рта, а мукозит — это воспаление или изъязвление слизистых оболочек, выстилающих ЖКТ; оба эти заболевания могут затруднять речь, прием пищи или даже открытие рта [43]. Стоматит был относительно распространенным НЯ среди пациентов с РР ДРЩЖ, принимающих ленватиниб; он зарегистрирован у 20–36 % участников клинических испытаний [18, 28] и примерно у каждого 4-го больного в клинической практике [44]. В большинстве случаев стоматит был легкой или средней степени тяжести (0–II) и обычно не требовал отмены противоопухолевой терапии [18, 28, 44].

Осведомленность пациента и ранняя коррекция НЯ — важные факторы, способствующие уменьшению дискомфорта пациента и повышению приверженности к лечению, что увеличивает его пользу. Следует реко-

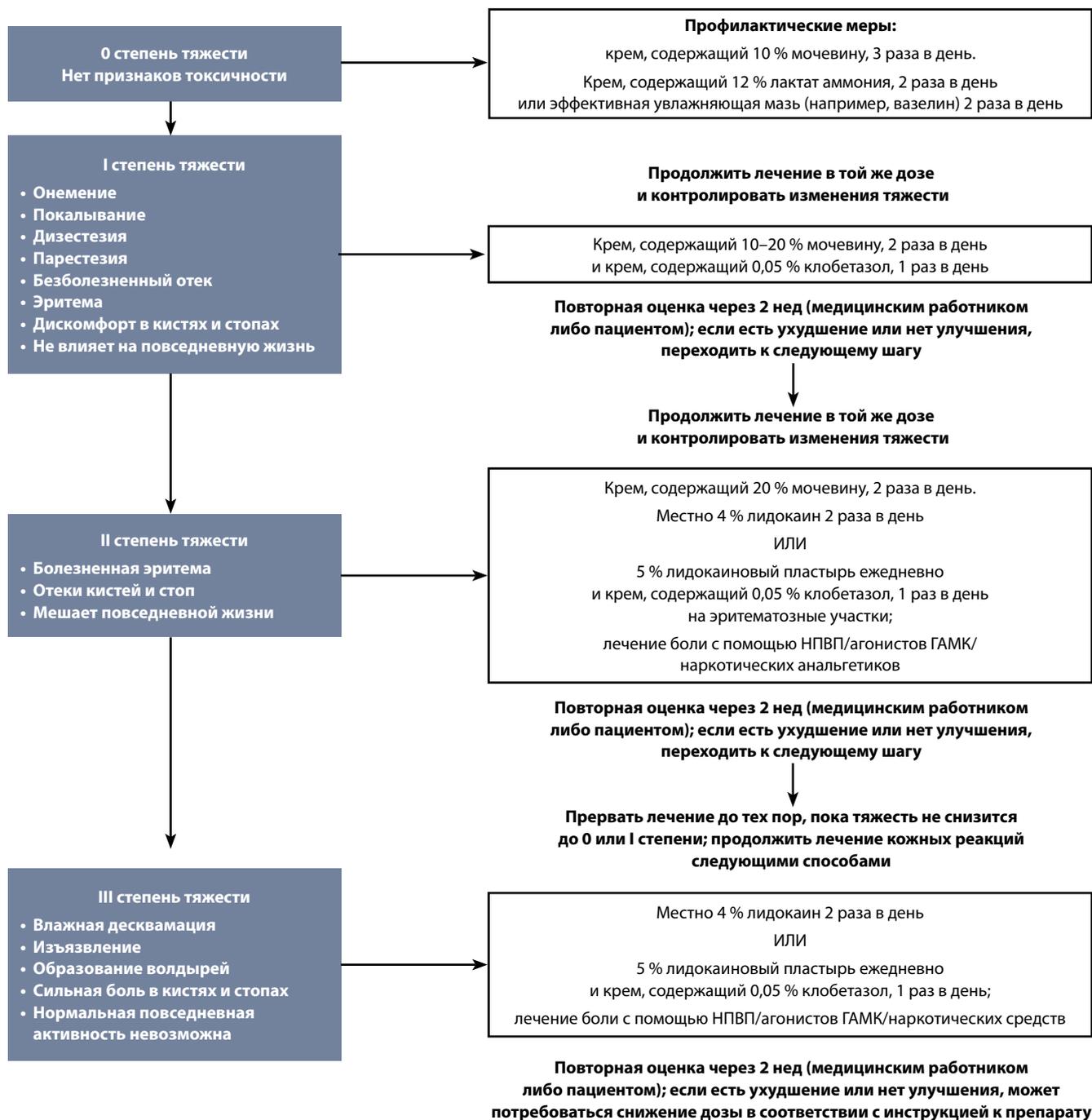
мендовать пациентам отказаться от зубной пасты с мятым вкусом, спиртосодержащих ополаскивателей для рта, а также острой или кислой пищи, поскольку это может усугубить стоматит. Лечение стоматита у пациентов, принимающих ленватиниб, аналогично рекомендованному пациентам, принимающим другие таргетные антиангиогенные препараты [46–48]. Гигиена полости рта — первая профилактическая мера, поэтому пациентам рекомендовано чистить зубы после каждого приема пищи, а затем полоскать рот растворами соли и пищевой соды (1/2 чайной ложки пищевой соды на 8 унций¹ воды). В настоящее время проводятся клинические испытания ополаскивателя для полости рта, содержащего глюкокортикостероиды, для лечения пациентов со стоматитом. Вполне возможно, что данный ополаскиватель поможет уменьшить частоту, тяжесть и продолжительность стоматита у пациентов, принимающих ленватиниб [49, 50]. Дополнительные рекомендации по уходу за полостью рта включают посещение стоматолога до начала лечения ленватинибом, а также использование мягкой зубной щетки и фторсодержащей зубной пасты (но не содержащей ингредиентов для отбеливания или лечения зубного камня) в процессе противоопухолевого лечения. Мази, содержащие лидокаин, или стероидные препараты также могут быть полезны при болезненных язвах, хотя при более тяжелом стоматите (\geq III степень тяжести) может потребоваться снижение дозы или временная отмена ленватиниба [46–48].

Ладонно-подошвенная эритродизестезия. Это НЯ тоже часто возникает при лечении ИТК. ЛПЭ была зарегистрирована у многих пациентов с РР ДРЩЖ в клинических испытаниях ленватиниба [18, 28]. В японской выборке исследования SELECT ЛПЭ встречалась чаще (у 70 %; \geq III степени тяжести — у 3 %), чем в общей популяции (32 %; \geq III степень тяжести — у 3 %), но тяжелые случаи были редки [33]. Способы лечения ЛПЭ у получающих ИТК пациентов с другими формами рака могут быть также использованы и для лечения ЛПЭ, вызванной приемом ленватиниба у больных с РР ДРЩЖ. Это профилактические меры и местное лечение в случае развития НЯ [51, 52]. Профилактика включает предварительное обследование стоп и ладоней и удаление любых существующих очагов гиперкератоза и мозолей, которые в последующем обрабатывают увлажняющими кремами и кератолитическими средствами, а также защищают с помощью мягких стелек [52]. Пациенты должны быть информированы о видимых признаках ЛПЭ, что важно для раннего выявления симптомов [51]. В ходе лечения пациентам следует по возможности избегать воздействия высоких температур на кисти и стопы, тесной обуви и повреждений, вызванных интенсивными физическими упражнениями.

¹Примерно равны 240 мл. — Прим. переводчика.

Тяжесть по Common Terminology Criteria for Adverse Events (унифицированным терминологическим критериям для оценки тяжести нежелательных явлений) 4-й версии

Вмешательство



Алгоритм лечения ладонно-подошвенной эритродизестезии [51, 52]. ГАМК – гамма-аминомасляная кислота; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты¹

¹Опубликовано с разрешения Lacouture et al. Thyroid 2014;24:1329–40, ©Mary Ann Liebert, Inc. [51]; и Lacouture et al. The Oncologist 2008; 13:1001–11, ©AlphaMed Press [52].

Поскольку у большинства пациентов ЛПЭ развивается в течение 2–4 нед после начала терапии ИТК, важно избегать любой потенциально травмоопасной активности, а также обеспечить достаточный отдых в этот период [52]. Алгоритм лечения ЛПЭ представлен на рисунке. Лечение ЛПЭ может потребовать снижения дозы или временной отмены ленватиниба до тех пор, пока степень тяжести НЯ не снизится до 0–I [52]. Целесообразным может быть и направление пациента с персистирующей ЛПЭ II или III степени тяжести на консультацию к дерматологу и/или ортопеду.

Геморрагические осложнения. Прием антиангиогенных препаратов ассоциирован с повышенным риском геморрагических осложнений [53, 54]. В исследовании SELECT у 35 % пациентов, получавших ленватиниб, наблюдались геморрагические осложнения, в то время как в группе плацебо кровотечения были лишь у 18 % больных [10]. Среди возможных механизмов развития геморрагических осложнений вследствие приема ленватиниба называют дестабилизацию кровеносных сосудов из-за сниженного отложения матрикса, нарушение целостности сосудов, приводящее к их разрыву, а также тромбоцитопению [19, 54]. У пациентов, принимающих антикоагулянты, перенесших ранее операцию на кишечнике или имеющих в анамнезе воспалительные заболевания кишечника/дивертикулит, риск перфорации кишечника и желудочно-кишечного кровотечения еще выше. В случае развития кровотечений III степени тяжести следует временно отменить ленватиниб до тех пор, пока состояние пациента не нормализуется (до 0 или I степени тяжести геморрагических осложнений) [10]. После этого прием ленватиниба может быть продолжен в меньшей дозе или прекращен в зависимости от тяжести кровотечения. Ленватиниб следует отменить у пациентов с геморрагическими осложнениями IV степени тяжести [10].

Заживление ран. Прием антиангиогенных ИТК часто ассоциирован с нарушением заживления ран [19, 53–55]. Поскольку ангиогенез необходим для поддержания целостности сосудов и эпителизации раны, ингибирование этого процесса может задержать или ухудшить заживление раны, особенно после операции [19, 53, 54, 56, 57]. В клинических испытаниях антиангиогенных препаратов, соответственно, обычно требуется временно прекратить прием препарата перед серьезным хирургическим вмешательством [53]. Ленватиниб следует отменить на некоторое время до и после операции и возобновить прием только после заживления раны. До сих пор остается открытым вопрос, за какое время до планируемой операции следует отменять ленватиниб, но большинство авторов рекомендуют перерыв в приеме препарата длительностью в 3–5 периодов его полувыведения в зависимости от объема операции.

Тромбоцитопения. Тромбоцитопения — серьезное осложнение при использовании анти-VEGF-препара-

тов [53, 58]. В исследовании SELECT тромбоцитопения была зарегистрирована у 8,8 % пациентов, принимавших ленватиниб, а у 1,5 % больных была выявлена тяжелая тромбоцитопения (\geq III степень тяжести) [33]. В японской выборке исследования SELECT тромбоцитопения наблюдалась у 46,7 % участников, принимавших ленватиниб; 6,7 % пациентов страдали от тяжелой тромбоцитопении (\geq III степень тяжести) [33]. Кроме того, систематический метаанализ соответствующих клинических исследований показал, что среди тяжелых НЯ, связанных с применением ленватиниба (\geq III степень тяжести), наиболее распространенной (25,4 %) была именно тромбоцитопения [58]. Причиной тромбоцитопении, по всей вероятности, является угнетение кроветворения вследствие ингибирования PDGFR (известной мишени ленватиниба) [56, 58–60]. На протяжении всего курса лечения необходим регулярный контроль показателей крови, чтобы вовремя выявить признаки тромбоцитопении [19, 58]. Снижение дозы ленватиниба при первом или втором эпизоде НЯ рекомендовано пациентам с тромбоцитопенией III или IV степени тяжести [19].

Редкие НЯ. В следующих разделах обзора подробно описаны несколько редких, но важных НЯ, связанных с приемом антиангиогенных ИТК.

Перфорация ЖКТ и формирование свища. Перфорация ЖКТ или формирование свища — редкое, но опасное для жизни НЯ, ассоциированное с антиангиогенными ИТК [4, 19, 61, 62]. В исследовании SELECT свищи ЖКТ сформировались у 1,5 % пациентов, принимавших ленватиниб, а у 0,8 % данное НЯ было III степени тяжести или более тяжелым [18]. К факторам риска перфорации ЖКТ относят наличие опухоли в месте перфорации, абдоминальную карциному, операции на кишечнике в анамнезе, кишечную непроходимость, внутрибрюшной абсцесс, недавнюю сигмоидоскопию или колоноскопию, а также облучение органов малого таза или брюшной полости в прошлом [19, 61, 63]. Хотя причины перфорации ЖКТ у пациентов, принимающих антиангиогенные ИТК, до сих пор неизвестны, исследования показывают, что ингибирование VEGF препятствует нормальному взаимодействию между тромбоцитами и эндотелиальными клетками, что может привести к нарушению целостности сосудов и развитию воспаления в подслизистом слое [56, 63]. Антиангиогенная терапия может также способствовать развитию перфорации ЖКТ посредством других механизмов, включая обострение существующих язв или дивертикулита, некроз опухоли и ишемическую перфорацию нормальной кишки или анастомоза [54].

Пациентов, начинающих лечение ленватинибом или другими ИТК, следует обязательно предупредить, что при боли в животе или признаках желудочно-кишечного кровотечения они должны немедленно обратиться за медицинской помощью [10]. Лечение перфорации ЖКТ включает в себя полный переход

на парентеральное питание, внутривенное введение жидкостей, назначение антибиотиков широкого спектра действия, установку назогастральной трубки и чрескожное введение внутрибрюшинного катетера [54, 64, 65]. Важно, что хирургическое вмешательство у таких пациентов может осложняться нарушением заживления ран [54]. Пациенты, у которых выявлена перфорация ЖКТ или свищ, должны немедленно прекратить прием ленватиниба [10].

Формирование трахеопищеводного свища (ТПС).

Формирование ТПС – редкое осложнение антиангиогенной терапии [66, 67]. Факторами риска являются распространение опухоли в средостение, повреждение пищевода и дыхательных путей вследствие эзофагита либо при проведении медицинских манипуляций (например, эндотрахеальной интубации, бронхоскопии и эндоскопии), а также вследствие местного лечения (например, наружного облучения, хирургического вмешательства и эмболизации бронхиальной артерии) [66, 67]. Поскольку антиангиогенная терапия может ухудшать или задерживать заживление ран, назначение антиангиогенных ИТК у пациентов с уже существующими факторами риска может играть определенную роль в развитии ТПС. В исследовании SELECT не было зарегистрировано случаев формирования ТПС [18]. Тем не менее если у пациента, принимающего ленватиниб, развивается ТПС, лечение ленватинибом следует незамедлительно прекратить, поскольку данное НЯ может быть фатальным.

Синдром обратимой задней лейкоэнцефалопатии (СОЗЛ). Это неврологическое заболевание, характеризующееся сильной головной болью, судорогами, спутанностью сознания или нарушением зрения, часто ассоциирующееся с тяжелой артериальной гипертензией [68–70]. Строгий контроль артериального давления может помочь предотвратить это НЯ [70–72]. В исследовании SELECT СОЗЛ был диагностирован у 0,4 % пациентов, принимавших ленватиниб [18]. Основным анатомо-патологическим признаком СОЗЛ является подкорковый вазогенный отек в задних отделах головного мозга [73, 74]. Так как клинические проявления СОЗЛ недостаточно специфичны, диагноз необходимо верифицировать с помощью магнитно-резонансной томографии [10, 75]. Рекомендуется прекратить прием ленватиниба до полного исчезновения признаков СОЗЛ [10]. После этого прием ленватиниба может быть продолжен в меньшей дозе или прекращен в зависимости от тяжести неврологических нарушений [10].

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – редкое, но довольно серьезное НЯ при терапии ИТК [10, 19, 76]. Ингибирование VEGFR или PDGFR может вызвать гибель кардиомиоцитов и препятствовать ремоделированию сердца, приводя тем самым к сердечной дисфункции [77, 78]. У 7 % участников исследования SELECT, принимавших ленватиниб, наблюдалась

Таблица 2. Относительные противопоказания к применению сильнодействующих антиангиогенных препаратов. Эти относительные противопоказания следует обсудить с пациентом с акцентом на риски и возможность приема более низких стартовых доз, а также выбора другого препарата*

Относительные противопоказания
• Сердечная недостаточность или недавний инфаркт миокарда
• Неконтролируемая артериальная гипертензия
• Большие незаживающие раны
• Колит, дивертикулит, перфорация кишечника в анамнезе или недавние операции на кишечнике
• Инвазия опухоли в трахею/пищевод/крупные сосуды
• Кровохарканье или применение антикоагулянтов
• Очень низкая масса тела (индекс массы тела 18–21 кг/м ²)

*Эти рекомендации основаны на клиническом опыте авторов.

сердечная дисфункция (т. е. снижение функции левого или правого желудочка, сердечная недостаточность или отек легких), а в 2 % случаев была диагностирована тяжелая сердечная дисфункция (\geq III степень тяжести) [10]. Повышенный риск развития артериальной гипертензии вследствие лечения ленватинибом также может играть определенную роль в увеличении частоты сердечных заболеваний.

Перед началом терапии ИТК, а также периодически в течение всего курса лечения рекомендуется проводить эхокардиографическое обследование [19]. Для лечения сердечной недостаточности рекомендуется тщательный мониторинг и своевременное назначение стандартной терапии сердечной недостаточности (например, β -блокаторов и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или блокаторов рецепторов к ангиотензину II) [10, 19]. При отеках также могут быть назначены диуретики [79, 80]. Ленватиниб следует временно отменить у пациентов с сердечной дисфункцией III степени тяжести до тех пор, пока их состояние не нормализуется (до 0 или I степени тяжести). После этого прием ленватиниба может быть возобновлен в более низкой дозе или прекращен в зависимости от тяжести заболевания [10]. Если прием препарата возобновлен, то необходим ежедневный контроль артериального давления. Следует полностью отменить ленватиниб в случае развития сердечной дисфункции IV степени.

Тромботические осложнения. Прием антиангиогенных препаратов сопряжен с повышенным риском тромботических осложнений [54]. В исследовании SELECT артериальные тромбозэмболические осложнения были зарегистрированы у 5,4 % пациентов, принимавших ленватиниб, а тяжелые артериальные тромбозэмболические осложнения (\geq III степень тяжести) – у 2,7 %

[18]. Аналогично у 5,4 % участников SELECT, принимавших ленватиниб, наблюдались венозные тромбозно-эмболические осложнения, причем у 3,8 % пациентов эти осложнения были тяжелыми (\geq III степень тяжести) [18]. Один пациент скончался из-за легочной эмболии, развившейся в результате лечения ленватинибом [18]. Повышенная частота тромбозов при антиангиогенной терапии может быть обусловлена ингибированием VEGF, способным приводить к гиперпродукции эритропоэтина с последующим повышением гематокрита и вязкости крови [19]. В случае развития тромботических осложнений следует прекратить прием ленватиниба и начать подходящую антиагрегантную или антикоагулянтную терапию [10, 80].

Лечение пациентов с относительными противопоказаниями

В табл. 2 перечислены относительные противопоказания к приему сильнодействующих антиангиогенных препаратов. Пациентам с другими сопутствующими заболеваниями или недостаточной массой тела может быть сложно начать терапию ленватинибом в полной или даже в уменьшенной дозе. В таких случаях рекомендовано рассмотреть возможность лечения неантиангиогенными препаратами. Хотя хирургический гипопаратиреоз не является относительным противо-

показанием, при его наличии высок риск гипокальциемии на фоне приема ленватиниба и, следовательно, необходим частый мониторинг уровня кальция. Для пациентов с тяжелой почечной или печеночной недостаточностью и ДРЩЖ одобренная стартовая доза ленватиниба составляет 14 мг/сут вместо 24 мг/сут [10]. В одном из проводимых сейчас клинических исследований II фазы (номер NCT02702388 в базе ClinicalTrials.gov) осуществляется оценка эффективности более низкой стартовой дозы ленватиниба (18 мг) по сравнению со стандартной дозой (24 мг) у пациентов с РР ДРЩЖ (с улучшенными характеристиками безопасности).

Заключение

Спектр токсических эффектов ленватиниба у пациентов с РР ДРЩЖ весьма предсказуем и сходен с таковым у многих других мультикиназных ингибиторов. Всестороннее обучение пациентов с целью повышения их осведомленности о признаках и симптомах возможных НЯ, а также активный мониторинг обеспечивают раннее выявление НЯ и эффективное лечение в период, когда степень их тяжести невысока. Осторожное и адекватное лечение НЯ повысит вероятность повторного приема пациентами полных доз ленватиниба, что будет способствовать получению ими максимальной пользы от лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Busaidy N.L., Cabanillas M.E. Differentiated thyroid cancer: management of patients with radioiodine nonresponsive disease. *J Thyroid Res* 2012;2012:618985.
2. Pacini F., Ito Y., Luster M. et al. Radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer: unmet needs and future directions. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2012;7:541–54.
3. Cooper D.S., Doherty G.M., Haugen B.R. et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19:1167–214.
4. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Thyroid carcinoma. Version 1; 2018 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf [Accessed October 3, 2018].
5. Durante C., Haddy N., Baudin E. et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2892–9.
6. Xing M., Haugen B.R., Schlumberger M. Progress in molecular-based management of differentiated thyroid cancer. *Lancet* 2013;381:1058–69.
7. Gruber J.J., Colevas A.D. Differentiated thyroid cancer: focus on emerging treatments for radioactive iodine-refractory patients. *Oncologist* 2015;20:113–26.
8. Brose M.S., Nutting C.M., Jarzab B. et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2014;384:319–28.
9. Worden F. Treatment strategies for radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Ther Adv Med Oncol* 2014;6:267–79.
10. Eisai Inc. Lenvima (lenvatinib) [prescribing information]. Eisai Inc., WoodcliffLake, NJ, 2017.
11. Matsui J., Funahashi Y., Uenaka T. et al. Multi-kinase inhibitor E7080 suppresses lymph node and lung metastases of human mammary breast tumor MDA-MB-231 via inhibition of vascular endothelial growth factor-receptor (VEGF-R) 2 and VEGF-R3 kinase. *Clin Cancer Res* 2008;14:5459–65.
12. Matsui J., Yamamoto Y., Funahashi Y. et al. E7080, a novel inhibitor that targets multiple kinases, has potent antitumor activities against stem cell factor producing human small cell lung cancer H146, based on angiogenesis inhibition. *Int J Cancer* 2008;122:664–71.
13. Okamoto K., Kodama K., Takase K. et al. Antitumor activities of the targeted multi-tyrosine kinase inhibitor lenvatinib (E7080) against RET gene fusion-driven tumor models. *Cancer Lett* 2013;340:97–103.
14. Tohyama O., Matsui J., Kodama K. et al. Antitumor activity of lenvatinib (e7080): an angiogenesis inhibitor that targets multiple receptor tyrosine kinases in preclinical human thyroid cancer models. *J Thyroid Res* 2014;2014:638747.
15. Yamamoto Y., Matsui J., Matsushima T. et al. Lenvatinib, an angiogenesis inhibitor targeting VEGFR/FGFR, shows broad antitumor activity in human tumor xenograft models associated with microvessel density and pericyte coverage. *Vasc Cell* 2014;6:18.
16. Ikuta K., Yano S., Trung V.T. et al. E7080, a multi-tyrosine kinase inhibitor, suppresses the progression of malignant pleural mesothelioma with different proangiogenic cytokine production

- profiles. *Clin Cancer Res* 2009; 15:7229–37.
17. Laursen R., Wehland M., Kopp S. et al. Effects and role of multikinase inhibitors in thyroid cancer. *Curr Pharm Des* 2016;22:5915–26.
 18. Schlumberger M., Tahara M., Wirth L.J. et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med* 2015;372:621–30.
 19. Cabanillas M.E., Hu M.I., Durand J.B., Busaidy N.L. Challenges associated with tyrosine kinase inhibitor therapy for metastatic thyroid cancer. *J Thyroid Res* 2011;2011:985780.
 20. Brose M.S., Worden F.P., Newbold K.L. et al. Effect of age on the efficacy and safety of lenvatinib in radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer in the phase III SELECT trial. *J Clin Oncol* 2017;35:2692–9.
 21. Haddad R.I., Schlumberger M., Wirth L.J. et al. Incidence and timing of common adverse events in Lenvatinib-treated patients from the SELECT trial and their association with survival outcomes. *Endocrine* 2017;56:121–8.
 22. Brose M.S., Frenette C.T., Keefe S.M., Stein S.M. Management of sorafenib-related adverse events: a clinician's perspective. *Semin Oncol* 2014;41 (suppl 2):S1–S16.
 23. Elisei R., Schlumberger M.J., Müller S.P. et al. Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:3639–46.
 24. Chrisoulidou A., Mandanas S., Margaritidou E. et al. Treatment compliance and severe adverse events limit the use of tyrosine kinase inhibitors in refractory thyroid cancer. *Onco Targets Ther* 2015;8:2435–42.
 25. Jasim S., Iniguez-Ariza N.M., Hilger C.R. et al. Optimizing lenvatinib therapy in patients with metastatic radioactive iodine-resistant differentiated thyroid cancers. *Endocr Pract* 2017;23:1254–61.
 26. Small H.Y., Montezano A.C., Rios F.J. et al. Hypertension due to anti-angiogenic cancer therapy with vascular endothelial growth factor inhibitors: understanding and managing a new syndrome. *Can J Cardiol* 2014;30:534–43.
 27. Wasserstrum Y., Kornowski R., Raanani P. et al. Hypertension in cancer patients treated with anti-angiogenic based regimens. *Cardiooncology* 2015;1:6.
 28. Schlumberger M., Jarzab B., Cabanillas M.E. et al. A phase II trial of the multitargeted tyrosine kinase inhibitor lenvatinib (E7080) in advanced medullary thyroid cancer. *Clin Cancer Res* 2016;22:44–53.
 29. Bendtsen M.A.F., Grimm D., Bauer J. et al. Hypertension caused by lenvatinib and everolimus in the treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Int J Mol Sci* 2017;18:E1736. DOI: 10.3390/ijms18081736.
 30. Molina A.M., Hutson T.E., Larkin J. et al. A phase Ib clinical trial of the multi-targeted tyrosine kinase inhibitor lenvatinib (E7080) in combination with everolimus for treatment of metastatic renal cell carcinoma (RCC). *Cancer Chemother Pharmacol* 2014;73:181–9.
 31. Motzer R.J., Hutson T.E., Glen H. et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. *Lancet Oncol* 2015;16:1473–82.
 32. Wirth L.J., Tahara M., Robinson B. et al. Treatment-emergent hypertension and efficacy in the phase 3 Study of (E7080) lenvatinib in differentiated cancer of the thyroid (SELECT). *Cancer* 2018;124:2365–72.
 33. Kiyota N., Schlumberger M., Muro K. et al. Subgroup analysis of Japanese patients in a phase 3 study of lenvatinib in radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Cancer Sci* 2015;106:1714–21.
 34. Ancker O.V., Wehland M., Bauer J. et al. The adverse effect of hypertension in the treatment of thyroid cancer with multi-kinase inhibitors. *Int J Mol Sci* 2017;18:E625. DOI: 10.3390/ijms18030625.
 35. Sueta D., Suyama K., Sueta A. et al. Lenvatinib, an oral multi-kinases inhibitor, – associated hypertension: potential role of vascular endothelial dysfunction. *Atherosclerosis* 2017;260:116–20.
 36. Dienstmann R., Braña I., Rodon J., Tabernero J. Toxicity as a biomarker of efficacy of molecular targeted therapies: focus on EGFR and VEGF inhibiting anticancer drugs. *Oncologist* 2011;16:1729–40.
 37. Azizi M., Chedid A., Oudard S. Home blood-pressure monitoring in patients receiving sunitinib. *N Engl J Med* 2008;358:95–7.
 38. Bamias A., Manios E., Karadimou A. et al. The use of 24-h ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) during the first cycle of sunitinib improves the diagnostic accuracy and management of hypertension in patients with advanced renal cancer. *Eur J Cancer* 2011;47:1660–8.
 39. Maitland M.L., Bakris G.L., Black H.R. et al. Initial assessment, surveillance, and management of blood pressure in patients receiving vascular endothelial growth factor signaling pathway inhibitors. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:596–604.
 40. Takahashi S., Kiyota N., Tahara M. Optimal use of lenvatinib in the treatment of advanced thyroid cancer. *Cancers Head Neck* 2017;2:7.
 41. James P.A., Oparil S., Carter B.L. et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014;311:507–20.
 42. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Cancer-related fatigue. Version 2; 2018. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/fatigue.pdf [Accessed October 3, 2018].
 43. Eisen T., Sternberg C.N., Robert C. et al. Targeted therapies for renal cell carcinoma: review of adverse event management strategies. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:93–113.
 44. Berdelou A., Borget I., Godbert Y. et al. Lenvatinib for the treatment of radioiodine-refractory thyroid cancer in real-life practice. *Thyroid* 2017 DOI: 10.1089/thy.2017.0205.
 45. Li J., Gu J. Risk of gastrointestinal events with newly approved (after 2011) vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in cancer patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Clin Pharmacol* 2017;73:1209–17.
 46. Aw D.C., Tan E.H., Chin T.M. et al. Management of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor-related cutaneous and gastrointestinal toxicities. *Asia Pac J Clin Oncol* 2018;14:23–31.
 47. Cohen R.B., Oudard S. Antiangiogenic therapy for advanced renal cell carcinoma: management of treatment-related toxicities. *Invest New Drugs* 2012;30:2066–79.
 48. Pilotte A.P., Hohos M.B., Polson K.M. et al. Managing stomatitis in patients treated with mammalian target of rapamycin inhibitors. *Clin J Oncol Nurs* 2011;15:E83–9.
 49. Rugo H.S., Seneviratne L., Beck J.T. et al. Prevention of everolimus-related stomatitis in women with hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer using dexamethasone mouthwash (SWISH): a single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:654–62.
 50. Anderson J., Cuellar S. Updates in the use of the mTOR inhibitor everolimus in advanced breast cancer. *J Cancer Clin Trials* 2016;1:2.
 51. Lacouture M.E., Ciccolini K., Kloos R.T., Agulnik M. Overview and management of dermatologic events associated with targeted therapies for medullary thyroid cancer. *Thyroid* 2014;24:1329–40.
 52. Lacouture M.E., Wu S., Robert C. et al. Evolving strategies for the management of hand-foot skin reaction associated with the multitargeted kinase inhibitors sorafenib and sunitinib. *Oncologist* 2008;13:1001–11.
 53. Chen H.X., Cleck J.N. Adverse effects of anticancer agents that target the VEGF pathway. *Nat Rev Clin Oncol* 2009;6:465–77.
 54. Armstrong T.S., Wen P.Y., Gilbert M.R., Schiff D. Management of treatment-associated toxicities of anti-angiogenic therapy in patients with brain tumors. *Neuro Oncol* 2012;14:1203–14.

55. Kitamura M., Hayashi T., Suzuki C. et al. Successful recovery from a subclavicular ulcer caused by lenvatinib for thyroid cancer: a case report. *World J Surg Oncol* 2017;15:24.
56. Verheul H.M., Pinedo H.M. Possible molecular mechanisms involved in the toxicity of angiogenesis inhibition. *Nat Rev Cancer* 2007;7:475–85.
57. Silberstein J.L., Millard F., Mehrazin R. et al. Feasibility and efficacy of neoadjuvant sunitinib before nephron-sparing surgery. *BJU Int* 2010;106:1270–6.
58. Zhu C., Ma X., Hu Y. et al. Safety and efficacy profile of lenvatinib in cancer therapy: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2016;7:44545–57.
59. Andrae J., Gallini R., Betsholtz C. Role of platelet-derived growth factors in physiology and medicine. *Genes Dev* 2008;22:1276–312.
60. Ye J.Y., Chan G.C., Qiao L. et al. Platelet-derived growth factor enhances platelet recovery in a murine model of radiation-induced thrombocytopenia and reduces apoptosis in megakaryocytes via its receptors and the PI3-k/Akt path-way. *Haematologica* 2010;95:1745–53.
61. Kamba T., McDonald D.M. Mechanisms of adverse effects of anti-VEGF therapy for cancer. *Br J Cancer* 2007;96:1788–95.
62. Colombo J.R., Wein R.O. Cabozantinib for progressive metastatic medullary thyroid cancer: a review. *Ther Clin Risk Manag* 2014;10:395–404.
63. Walraven M., Witteveen P.O., Lolkema M.P. et al. Antiangiogenic tyrosine kinase inhibition related gastrointestinal perforations: a case report and literature review. *Angiogenesis* 2011;14:135–41.
64. Stone R.L., Sood A.K., Coleman R.L. Collateral damage: toxic effects of targeted antiangiogenic therapies in ovarian cancer. *Lancet Oncol* 2010;11:465–75.
65. Qi W.X., Sun Y.J., Tang L.N. et al. Risk of gastrointestinal perforation in cancer patients treated with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2014;89:394–403.
66. Spigel D.R., Hainsworth J.D., Yardley D.A. et al. Tracheoesophageal fistula formation in patients with lung cancer treated with chemoradiation and bevacizumab. *J Clin Oncol* 2010;28:43–8.
67. Blevins D.P., Dadu R., Hu M. et al. Aerodigestive fistula formation as a rare side effect of antiangiogenic tyrosine kinase inhibitor therapy for thyroid cancer. *Thyroid* 2014;24:918–22.
68. Stott V.L., Hurrell M.A., Anderson T.J. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome: a misnomer reviewed. *Intern Med J* 2005;35:83–90.
69. Allen J.A., Adlakha A., Bergethon P.R. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome after bevacizumab/FOLFIRI regimen for metastatic colon cancer. *Arch Neurol* 2006;63:1475–8.
70. Seet R.C., Rabinstein A.A. Clinical features and outcomes of posterior reversible encephalopathy syndrome following bevacizumab treatment. *QJM* 2012;105:69–75.
71. Fugate J.E., Claassen D.O., Cloft H.J. et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome: associated clinical and radiologic findings. *Mayo Clin Proc* 2010;85:427–32.
72. Tlemsani C., Mir O. Boudou-Rouquette P. et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome induced by anti-VEGF agents. *Target Oncol* 2011;6:253–8.
73. Hobson E.V., Craven I., Blank S.C. Posterior reversible encephalopathy syndrome: a truly treatable neurologic illness. *Perit Dial Int* 2012;32:590–4.
74. Datar S., Singh T., Rabinstein A.A. et al. Long-term risk of seizures and epilepsy in patients with posterior reversible encephalopathy syndrome. *Epilepsia* 2015;56:564–8.
75. Ay H., Buonanno F.S., Schaefer P.W. et al. Posterior leukoencephalopathy without severe hypertension: utility of diffusion-weighted MRI. *Neurology* 1998;51:1369–76.
76. Orphanos G.S., Ioannidis G.N., Ardavanis A.G. Cardiotoxicity induced by tyrosine kinase inhibitors. *Acta Oncol* 2009;48:964–70.
77. Tocchetti C.G., Gallucci G., Coppola C. et al. The emerging issue of cardiac dysfunction induced by antineoplastic angiogenesis inhibitors. *Eur J Heart Fail* 2013;15:482–9.
78. Van Marcke C., Ledoux B., Petit B., Seront E. Rapid and fatal acute heart failure induced by pazopanib. *BMJ Case Rep* 2015;2015. pii: bcr2015211522. DOI: 10.1136/bcr-2015-211522.
79. Lenihan D.J., Kowey P.R. Overview and management of cardiac adverse events associated with tyrosine kinase inhibitors. *Oncologist* 2013;18:900–8.
80. Mouhayar E., Durand J.B., Cortes J. Cardiovascular toxicity of tyrosine kinase inhibitors. *Expert Opin Drug Saf* 2013;12:687–96.
81. Resteghini C., Cavalieri S., Galbiati D. et al. Management of tyrosine kinase inhibitors (TKI) side effects in differentiated and medullary thyroid cancer patients. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2017;31:349–61.
82. Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE). https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf [Accessed October 3, 2018].

ORCID авторов/ORCID of authors

M.E. Cabanillas: <https://orcid.org/0000-0002-5124-1811>

S. Takahashi: <https://orcid.org/0000-0002-5031-1953>

Конфликт интересов. M.E. Cabanillas сообщает о получении персональной финансовой поддержки от LOXO, Blueprint и Ignyta; научных грантов от Eisai, Exelixis, Genentech и Kura. S. Takahashi сообщает о получении научных грантов и персональной финансовой поддержки от Eisai, Bayer, Novartis, Taiho, MSD, Chugai, AstraZeneca и Daiichi-Sankyo.

Финансирование. Работа поддержана Eisai Inc. (Нью-Джерси, США). Oxford PharmaGenesis Inc. (Ньютаун, Пенсильвания, США) финансировала редакционную подготовку первоначального (англоязычного) варианта статьи. Русский перевод статьи подготовлен и выпущен при финансовой поддержке ООО «Эйсай».

Благодарность. Авторы благодарят за подготовку текста к печати Irene Ojini, PhD, сотрудника Oxford PharmaGenesis Inc. (Ньютаун, Пенсильвания, США).

Сопроводительные материалы. Дополнительные материалы статьи представлены в ее электронном варианте, который имеет DOI: 10.1053/j.seminoncol.2018.11.004.

Статья поступила: 22.11.2019. **Принята к публикации:** 24.12.2019.

Article received: 22.11.2019. **Accepted for publication:** 24.12.2019.

Злокачественное новообразование щитовидной железы с высокой функциональной активностью на фоне болезни Грейвса (клиническое наблюдение и обзор литературы)

А.А. Куприн¹, В.Ю. Малога², И.В. Македонская¹, А.А. Мельникова¹

¹ГБУЗ «Городская клиническая больница им. А.К. Ерамишанцева Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 129327 Москва, ул. Ленская, 15;

²ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 129226 Москва, ул. 1-я Леонова, 16

Контакты: Александр Александрович Куприн kuprinlexandr@icloud.com

Согласно рекомендациям Американской тиреологической ассоциации (2015), нет необходимости в морфологической верификации гиперфункционирующих узлов щитовидной железы (ЩЖ), так как последние редко оказываются злокачественными. Данные указания базируются на многочисленных исследованиях, доказывающих редкость сочетания функциональной автономии и рака ЩЖ, а при выявлении подобной казуистики — неагрессивное течение злокачественного процесса.

Редкость выявления функциональной автономии злокачественного новообразования можно объяснить несколькими фундаментальными особенностями патогенеза немедулярных карцином ЩЖ. Согласно одной из гипотез канцерогенеза при дедифференцировке тиреоцитов клетка утрачивает способность синтезировать сначала натрий-йодный симпортер, а позже и рецепторы к тиреотропному гормону, что снижает уровень гормонпродукции в клетках опухоли. Кроме того, при гипертиреозе снижается уровень тиреотропного гормона, который вызывает гипертрофию, гиперплазию тиреоцитов и оказывает антиапоптотический эффект. Данное протективное свойство используется на практике при проведении супрессивной терапии в послеоперационном периоде, что снижает частоту прогрессирования, рецидивов и смертность от рака ЩЖ. Приведенные выше обстоятельства доказывают редкость описанного ниже клинического наблюдения, заслуживающего дополнительного внимания и последующего обсуждения.

Ключевые слова: рак щитовидной железы, гипертиреоз, болезнь Грейвса, функциональная автономия щитовидной железы

Для цитирования: Куприн А.А., Малога В.Ю., Македонская И.В., Мельникова А.А. Злокачественное новообразование щитовидной железы с высокой функциональной активностью на фоне болезни Грейвса (клиническое наблюдение и обзор литературы). Опухоли головы и шеи 2019;9(4):62–73.

DOI: 10.17650/2222-1468-2019-9-4-62-73

Graves' disease with hyperfunctioning thyroid nodule harboring thyroid carcinoma. Case report and literature review

A.A. Kuprin¹, V.Y. Malyuga², I.V. Makedonskaya¹, A.A. Melnikova¹

¹A.K. Eramishantsev City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; 15 Lenskaya St., Moscow 129327, Russia;

²Russian Clinical and Research Center of Gerontology, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; 129226, 16, 1st Leonova St., Moscow 129226, Russia

According to the American Thyroid Association's 2015 guidelines: "Since hyperfunctioning nodules rarely harbor malignancy, if one is found that corresponds to the nodule in question, no cytologic evaluation is necessary". These findings are based on numerous studies proving the rareness of the combination of functional autonomy and thyroid cancer, and when such casuistry is detected, the non-aggressive course of the malignant process is observed.

Rare revealing of malignant nodules functional autonomy can be attributed to several fundamental bases of non-medullary thyroid carcinoma pathogenesis. According to one of the hypotheses of carcinogenesis, dedifferentiation of thyrocytes occurs initially with the loss of the possibility of the sodium-iodine symporter synthesis, and later of the thyroid-stimulating hormone receptor synthesis by the cell, which reduces the hormone production by tumor cells. In addition, hyperthyroidism has a protective feature. It reduces the level of thyroid-stimulating hormone (which causes hypertrophy, hyperplasia of thyrocytes and has an antiapoptotic effect). This protective function is used in practice for suppressive therapy in the postoperative period, which reduces the progression, recurrence and mortality from thyroid cancer. The above circumstances prove the rareness of the clinical observation described below, which deserves additional attention and subsequent discussion.

Key words: thyroid cancer, hyperthyroidism, Graves' disease, functional autonomy of thyroid gland

For citation: Kuprin A.A., Malyuga V.Y., Makedonskaya I.V., Melnikova A.A. Graves' disease with hyperfunctioning thyroid nodule harboring thyroid carcinoma. Case report and literature review. Opuholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2019;9(4):62–73. (In Russ.).

Введение

Once is an accident, twice is a coincidence, three times is a habit.

Ian Fleming

Результаты эпидемиологических исследований за последние три десятилетия свидетельствуют о неуклонном росте заболеваемости раком щитовидной железы (РЩЖ) во всем мире. По данным программы SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results, «Наблюдение, эпидемиология и исходы»), организованной Национальным институтом рака США (National Cancer Institute), в 1992 г. в США заболеваемость РЩЖ составила 5,8 случая на 100 тыс. человек в год, тогда как в 2015 г. этот показатель достиг 14,8 случая [1]. Согласно данным Российского центра информационных технологий и эпидемиологических исследований в онкологии¹ распространенность злокачественных образований щитовидной железы (ЩЖ) в нашей стране также ежегодно растет: в 2006 г. распространенность РЩЖ составила 66,3 случая на 100 тыс. человек, а в 2016 г. достигла 105,8 случая [2].

Связан ли этот феномен с фактическим ростом заболеваемости или отражает улучшение современных диагностических методов и увеличение числа обследуемых? Этот вопрос остается спорным, однако все больше фактов свидетельствует о последнем [3, 4]. Косвенно справедливость этого предположения доказывает тот факт, что, несмотря на рост заболеваемости, летальность от РЩЖ на протяжении практически 30 лет сохраняется на одном уровне (по данным программы SEER, 0,5 случая на 100 тыс. человек в год) [1]. По этой причине многие исследователи делают вывод о необоснованно частом использовании ультразвукового исследования (УЗИ), тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ), что увеличивает количество напрасных оперативных вмешательств на ЩЖ [4].

Согласно рекомендациям авторитетной Американской тиреоидологической ассоциации (American Thyroid Association), отсутствует необходимость в морфологической верификации гиперфункционирующих узлов ЩЖ, так как последние редко бывают злокачественными. Кроме того, ТАБ не считается обязательной процедурой даже при обнаружении «холодных» узлов на фоне гипертиреоза, поскольку вероятность того, что они окажутся злокачественными, также крайне мала [5–7].

Данные рекомендации базируются на многочисленных исследованиях, доказывающих редкость сочетания функциональной автономии (ФА) ЩЖ и РЩЖ, а при выявлении подобной казуистики – неагрессивность течения злокачественного процесса. Этим и мо-

тивируется отсутствие необходимости в морфологической верификации гиперфункционирующих узлов [8–12]. К примеру, М. F. Erdoğan и соавт. провели ТАБ 343 узлов с ФА. По результатам цитологического исследования были определены показания к оперативному вмешательству у 11 пациентов, однако при гистологическом исследовании РЩЖ был выявлен только в 1 (0,3 %) случае [13]. По данным обзора, выполненного S. Mirfakhraee и соавт., в мировой научной литературе описаны лишь 77 клинических случаев «горячих» карцином ЩЖ [14].

Нечастое выявление ФА злокачественного новообразования можно объяснить несколькими фундаментальными особенностями патогенеза немедулярных карцином ЩЖ. Согласно одной из гипотез канцерогенеза при дедифференцировке тиреоцитов клетка утрачивает способность к синтезу сначала натрий-йодного симпортера (sodium-iodide symporter), а позже и рецепторов к тиреотропному гормону (ТТГ), что снижает уровень продукции гормонов клетками опухоли. Теория «раковых стволовых клеток» гласит, что злокачественные образования формируются из ранних тиреобластов и протиреоцитов, которые также обладают слабой способностью к синтезу натрий-йодного симпортера и рецепторов к ТТГ, а следовательно, проявляют низкую функциональную активность. Так, в клетках анапластического рака не выявляются одновременно обе эти структуры, а гормональная активность вовсе отсутствует [15].

Другой убедительной причиной считать, что гипертиреоз действует на тиреоциты как некий протективный фактор, является снижение уровня ТТГ, так как последний вызывает гипертрофию и гиперплазию тиреоцитов и оказывает антиапоптозный эффект [15–18]. Высокий уровень ТТГ ассоциируется с высоким риском малигнизации, а также более высокой вероятностью выявления заболевания на поздних стадиях [5]. В исследовании E. Fiore и соавт. установлено, что уровень ТТГ был статистически значимо выше у пациентов с РЩЖ. У больных с более высоким уровнем ТТГ чаще наблюдалось прогрессирующее опухолевое поражение. ФА, напротив, чаще выявляли в доброкачественных образованиях, и авторы сделали вывод об антиканцерогенности «горячих» узлов и гипертиреоза в целом. Данное свойство используется на практике при проведении супрессивной терапии в послеоперационном периоде (дифференцированные формы РЩЖ сохраняют чувствительность к ТТГ), что снижает частоту прогрессирования, рецидивов РЩЖ и смертность от него [17].

Приведенные выше обстоятельства доказывают редкость описанного ниже клинического наблюдения, заслуживающего дополнительного внимания

¹Входит в состав Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России.

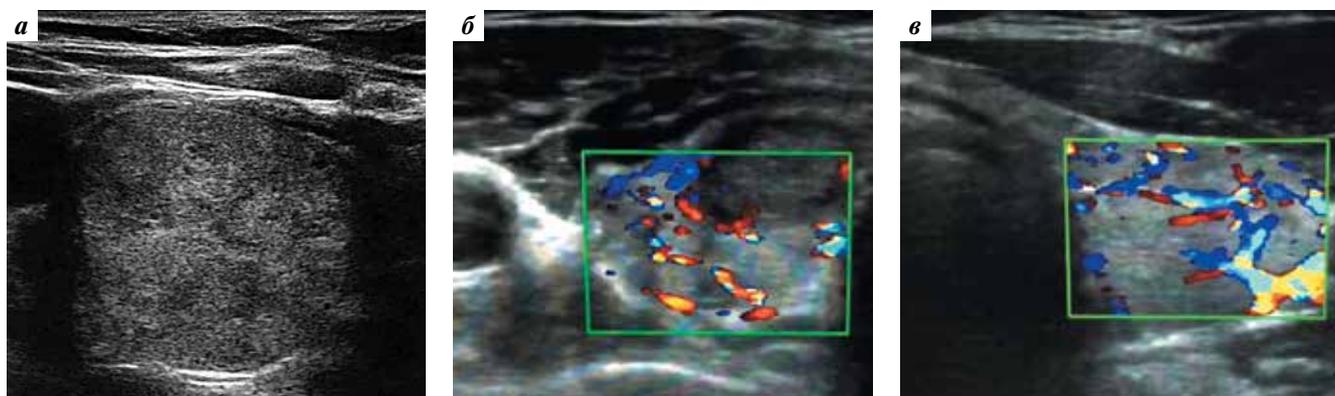


Рис. 1. Ультразвуковое исследование щитовидной железы: а – узловое образование правой доли; б – картина на уровне средней трети правой доли (верхушка узла). Гиперваскуляризация паренхимы железы и низкая васкуляризация узлового образования; в – картина на уровне средней трети левой доли. Гиперваскуляризация всей паренхимы доли

Fig. 1. Thyroid gland ultrasound: а – palpable abnormality in the right lobe; б – middle third of the right lobe (nodule top). Hypervascularity of the gland parenchyma and low nodule vascularization; в – middle third of the left lobe. Hypervascularity of the entire lobar parenchyma

и последующего обсуждения. Глубокое понимание механизмов патогенеза карцином в конкретном клиническом случае, а также при разных формах тиреотоксикоза (наличие мутации гена рецептора к ТТГ (thyroid stimulating hormone receptor gene, *TSHR*) при ФА или присутствие антител к рецепторам к ТТГ при болезни Грейвса (БГ)) важно и, вероятно, способно внести ясность в представления о канцерогенезе немедулярных опухолей ЩЖ в целом.

Клиническое наблюдение

Пациент 20 лет был направлен эндокринологом районной поликлиники в клинко-диагностическое отделение Городской клинической больницы им. А.К. Ерамишанцева Департамента здравоохранения г. Москвы для выполнения ТАБ узлового образования ЩЖ.

Из анамнеза известно, что больной за 2 мес до обращения заметил плотное объемное образование на передней поверхности шеи, дискомфорт при глотании. Хронические заболевания, отягощенную наследственность отрицает.

При осмотре установлено, что пациент нормостенического телосложения (масса тела 88 кг, рост 182 см, индекс массы тела 26,6 кг/м²). Патологических изменений органов и систем при осмотре не выявлено. При разгибании шеи четко контурируется объемное образование в проекции правой доли ЩЖ. При пальпации в области нижнего полюса правой доли определяется узел плотной консистенции, овоидной формы, размерами 3,0 × 2,5 × 2,0 см, подвижный, смещаемый при глотании. Акты глотания и дыхания не нарушены. Признаков орбитопатии не обнаружено.

Результаты УЗИ ЩЖ: всю нижнюю половину правой доли с переходом на перешеек занимает солидное узловое образование неоднородной эхогенности размерами 29 × 20 мм

с ровным тонким гипоэхогенным ободком по периферии, местами неоднородной структуры, с мелкими единичными кальцинатами и незначительной периферической васкуляризацией, уровень 5 по Thyroid Imaging, Reporting and Data System (2017). Других узловых образований в ЩЖ не выявлено. Общий объем ЩЖ – 21 см³. Контур железы ровный, четкий, эхогенность ткани средняя. Паренхима зернистая, диффузно неоднородная. При цветовом доплеровском картировании установлено, что кровоток значительно усилен в обеих долях. При исследовании клетчатки центральной и боковых зон шеи увеличенных лимфатических узлов, изменения их структуры не обнаружено (рис. 1).

Амбулаторно выполнена ТАБ узла правой доли ЩЖ (рис. 2).

В ходе обследования и подготовки к операции у пациента выявлен тиреотоксикоз. Уровень ТТГ – 0,003 мМЕ/л (0,4–4,0 мМЕ/л)¹, свободного трийодтиронина (Т₃) – 6,3 нмоль/л (2,6–5,7 нмоль/л), свободного тироксина (Т₄) – 19,95 нмоль/л (9,00–19,05 нмоль/л). При активном расспросе выяснилось, что в течение полугода больной страдал от повышенной потливости, раздражительности, депрессии, по поводу которой периодически принимал антидепрессанты. Изменений массы тела, тахикардии и других соматических проявлений гипертиреоза не выявлено.

Выполнено радиоизотопное исследование ЩЖ (рис. 3).

После достижения эутиреоидного состояния (на фоне приема тирозола в дозе 30 мг/сут) пациент госпитализирован в хирургическое отделение Городской клинической больницы им. А.К. Ерамишанцева Департамента здравоохранения г. Москвы с диагнозом «токсическая аденома правой доли ЩЖ, медикаментозный эутиреоз» для проведения планового оперативного вмешательства.

¹Здесь и далее в скобках указан диапазон нормальных значений.

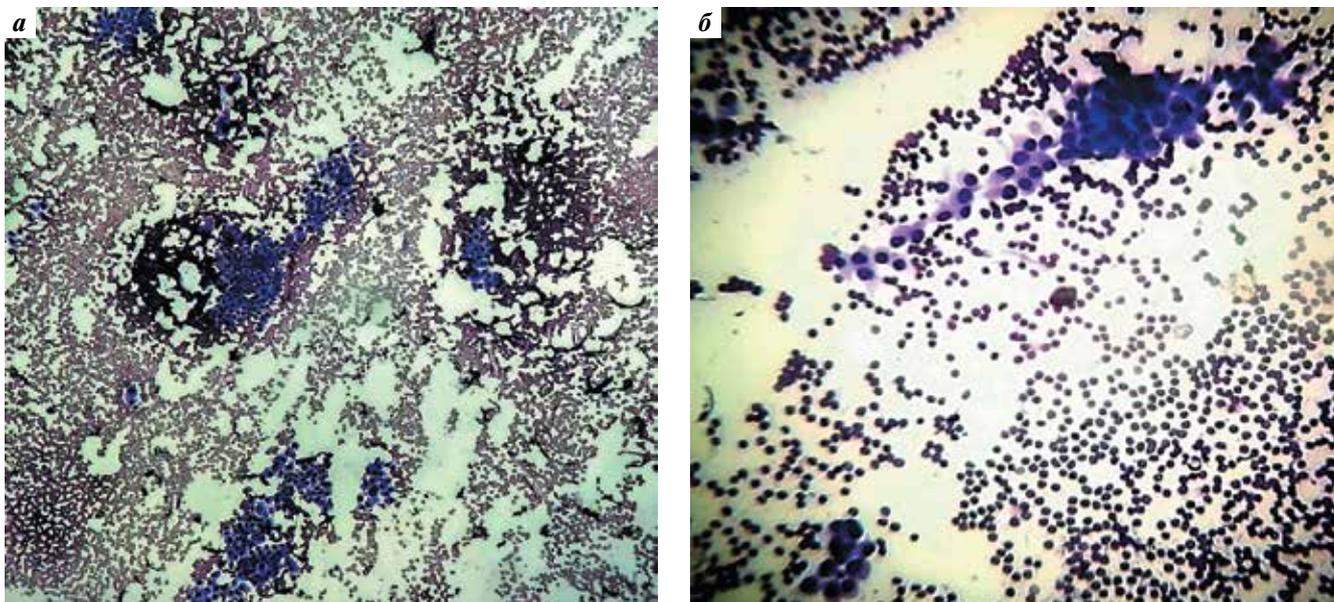


Рис. 2. Цитологическое исследование материала, полученного при тонкоигльной аспирационной биопсии узла правой доли щитовидной железы. Повышенная клеточность мазка. Фолликулоподобные скопления клеток фолликулярного эпителия с явлениями пролиферации, нерезко выраженного полиморфизма без четких признаков злокачественности. Наличие оксифильной цитоплазмы в части клеток. Цитологическая картина соответствует категории IV по Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology (2017) (фолликулярная неоплазия или подозрение на фолликулярную неоплазию). Окраска эозином желтоватым и азуром II. $\times 10$ (a) и $\times 40$ (б)

Fig. 2. Fine-needle aspiration cytology of the nodule of the right thyroid lobe. Increased smear cellularity. Follicular cells forming follicle-like clusters with proliferation, mild polymorphism without clear signs of malignancy. Some cells having oxyphilic cytoplasm. Cytological picture corresponds to category IV according to the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology (2017) (follicular neoplasia or suspicious for follicular neoplasia). Eosin Y and azure II stain. $\times 10$ (a) and $\times 40$ (б)

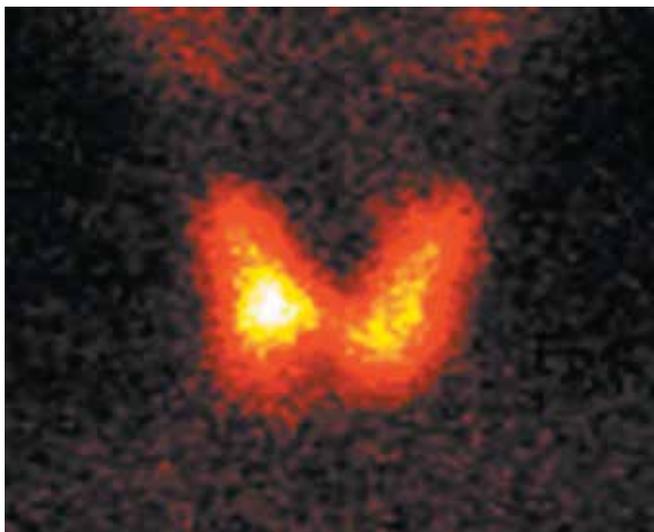


Рис. 3. Сцинтиграфия щитовидной железы (100 МБк, ^{99m}Tc -пертехнетат, эффективная доза 1,3 мЗв). В нижней половине правой доли визуализирована зона повышенного накопления радиофармпрепарата («горячий» узел) размерами 26 \times 25 мм. Включение радиофармпрепарата: правая доля — 67 %, левая — 33 %. Несмотря на активный захват препарата узловым образованием правой доли, признаков супрессии паренхимы железы не наблюдается

Fig. 3. Thyroid scintigraphy (100 MBq, ^{99m}Tc pertechnetate, effective dose 1.3 mSv). The lower half of the right lobe has 26 \times 25 mm zone of increased radiopharmaceutical accumulation ("hot" node). Radiopharmaceutical inclusion: right lobe — 67 %, left lobe — 33 %. Although nodular formation of the right lobe actively captures the drug, there are no signs of the parenchyma suppression

В ходе операции установлено, что узел занимает практически всю нижнюю половину правой доли с переходом на перешеек. Макроскопических признаков инвазии в окружающие ткани не обнаружено. Новообразование округлой формы с выраженной белесой плотной капсулой и мелкозернистой рыхлой тканью серого цвета на разрезе (структура ткани по типу «манной каши»). Остальная ткань ЩЖ полнокровная, тучная, без увеличения общего объема. При срочном гистологическом исследовании выявлены признаки злокачественного новообразования ЩЖ, вероятно папиллярной карциномы. Выполнена тиреоидэктомия. При ревизии обнаружены плотноэластичные лимфатические узлы размером 3–5 мм в правой паратрахеальной и претрахеальной зонах. Операция дополнена центральной лимфодиссекцией (рис. 4).

Послеоперационный период протекал без осложнений. На 2-е сутки после операции выполнено УЗИ гортани, признаков параза не выявлено. Гипокальциемия отсутствовала: уровень кальция в крови на 2-е сутки составил 2,45 ммоль/л, на 3-и — 2,23 ммоль/л (2,15–2,55 ммоль/л). На 3-и сутки пациент выписан под наблюдение врачей поликлиники с назначением супрессивной дозы L-тироксина.

В связи с выявлением гистологических признаков базедозификации паренхимы ЩЖ на 7-е сутки после операции определен уровень антител к рецепторам к ТТГ, который составил 2,73 МЕ/л ($< 1,5$ МЕ/л).

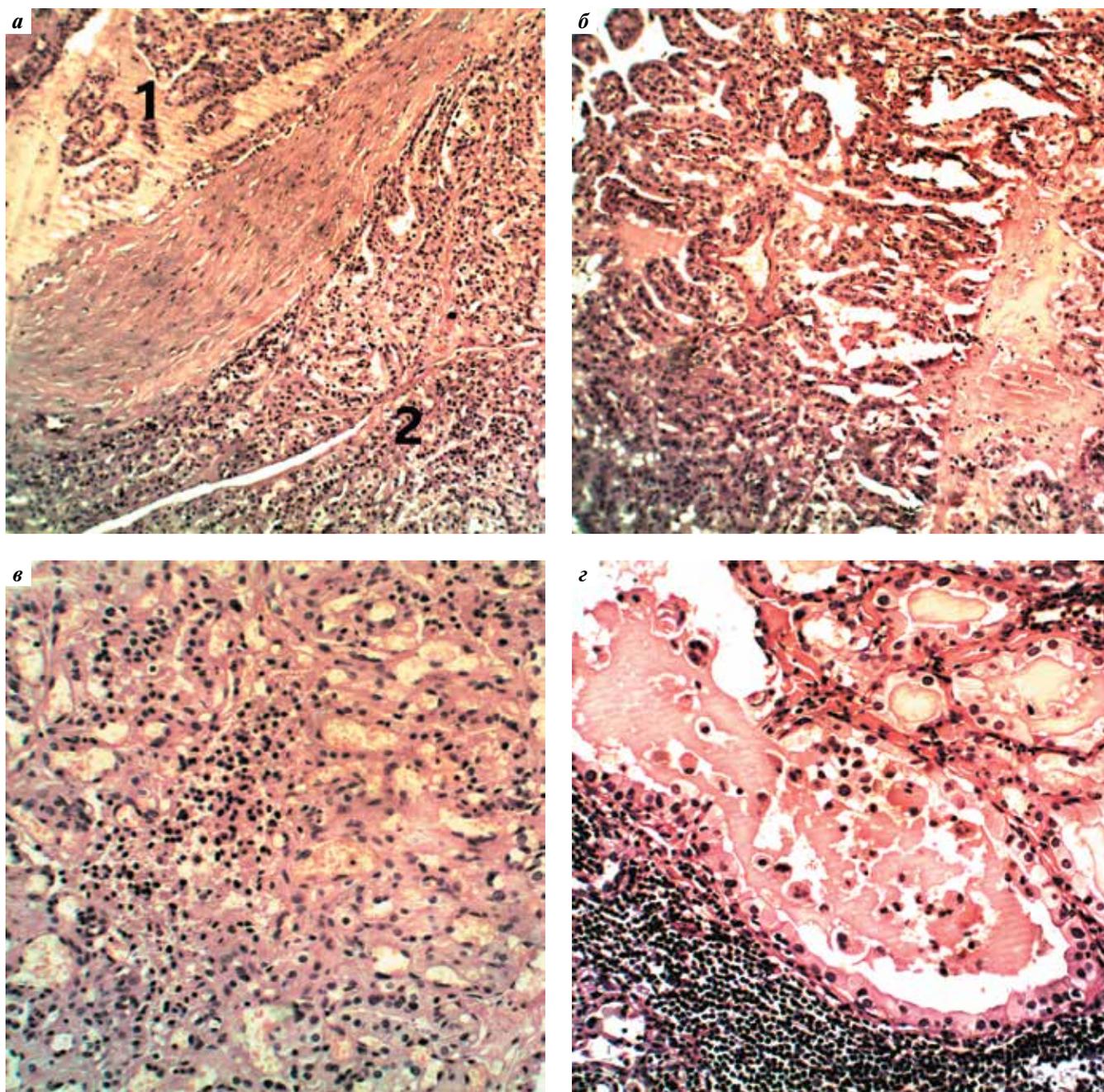


Рис. 4. Гистологическое исследование удаленного материала: а – инкапсулированный папиллярный рак щитовидной железы (1) на фоне базедофикации остальной паренхимы железы (2); б – сосочковая структура папиллярного рака (типичный вариант); в – признаки базедофикации паренхимы левой доли железы (гиперплазия эпителия, гиперваскуляризация, очаговая лимфоцитарная инфильтрация); д – в 14 удаленных лимфатических узлах выявлены метастазы папиллярного рака (фолликулярный вариант). Окраска гематоксилином и эозином. $\times 10$ (а, б) и $\times 20$ (в, з)

Fig. 4. Histological study of the resected tissue: а – encapsulated papillary thyroid carcinoma (1) with signs of diffuse goiter of the remaining parenchyma (2); б – papillary structure of papillary cancer (typical type); в – signs of diffuse goiter of the left lobe parenchyma (epithelial hyperplasia, hypervascularity, focal lymphocytic infiltration); з – papillary cancer metastases (follicular type) detected in 14 distant lymph nodes. Hematoxylin and eosin stain. $\times 10$ (а, б) and $\times 20$ (в, з)

Окончательный диагноз сформулирован следующим образом: БГ, папиллярный РЩЖ T2N1aM0 (по классификации Американского объединенного онкологического комитета (American Joint Committee on Cancer) 7-го пересмотра) с признаками ФА.

Обсуждение

Комбинация гипертиреоидных заболеваний и РЩЖ длительное время считалась казуистикой. Более того, внимание врача в подобных ситуациях, как правило, привлекает тиреотоксикоз, имеющий яркие клинические

проявления, при этом ослабевает онкологическая настороженность, что увеличивает сроки консервативного лечения и приводит к поздней диагностике карциномы [19].

По мере накопления данных представления о распространенности и агрессивности злокачественных новообразований при гипертиреозе стали меняться [8, 20, 21]. Так, в метаанализе К. Pazaitou-Panayiotou и соавт. опубликованы сведения о том, что частота карцином при гипертиреозе значительно варьирует по данным разных авторов – от 1,6 до 21,1 %. Авторы метаанализа объясняют такой разброс значений главным образом неодинаковой заболеваемостью РЩЖ при различных видах гипертиреоза, а также влиянием степени йододефицита и состояния радиационного фона конкретной географической зоны [8]. С целью получения объективных статистических данных и детального изучения проблемы предложено разделить пациентов на группы в зависимости от причины гипертиреоза [8, 11, 19, 20].

1. Злокачественные новообразования и многоузловой токсический зоб (МТЗ):
 - а) микрокарцинома на фоне МТЗ;
 - б) нефункционирующее злокачественное новообразование («холодный» узел) на фоне МТЗ;
 - в) автономно функционирующее злокачественное новообразование («горячий» узел) на фоне МТЗ.
2. Злокачественное новообразование и БГ:
 - а) микрокарцинома на фоне БГ;
 - б) нефункционирующее злокачественное новообразование («холодный» узел) на фоне БГ;
 - в) функционирующее злокачественное новообразование («горячий» узел) на фоне БГ;
3. Диффузный фолликулярный вариант папиллярного РЩЖ с гипертиреозом [11, 22].
4. Быстро растущее злокачественное образование с деструкцией тиреоидной ткани [11].

Микрокарциномы и МТЗ. На текущий момент клиническое значение микрокарцином ЩЖ и необходимость их хирургического лечения остаются предметом постоянных дискуссий [4, 23, 24]. Выявление статистически значимых различий (или их отсутствие) в распространенности микрокарцином при эутиреоидных и гипертиреоидных состояниях может быть важно для понимания роли гормонального фона в развитии и дальнейшем течении таких форм РЩЖ.

Однако существует ряд причин, затрудняющих проведение метаанализа данных в этой области. Во-первых, отметим обилие терминов в анализируемых публикациях. Наряду с термином «микрокарцинома» при разных методах диагностики и разном клиническом течении заболевания часто встречаются термины «инциденталомы», «окультный рак», «латентный рак», «скрытый рак», а ряд исследователей, отступая от классификации Всемирной организации здравоохранения, квалифицирует как микрокарциномы опухоли размером <1,5 см

[4]. Другими объективными причинами, осложняющими метаанализ, можно считать различия в распространенности микрокарцином в отдельных географических зонах (под влиянием йододефицита, радиационного фона) и различия в методах изучения гистологических препаратов (количество выявленных микрокарцином зависит от количества и толщины срезов биоптата) [23, 24]. К примеру, распространенность микрокарцином в общей популяции варьирует, по разным данным, в широких пределах – от 1,0 до 42,8 %, в среднем составляя 30,0 %, что отражает отсутствие четкого определения этого понятия [4, 21, 23].

По нашему мнению, наибольший интерес представляет исследование, выполненное североамериканскими авторами, которые изучили распространенность инциденталом при эутиреоидных и гипертиреоидных заболеваниях ЩЖ (средний размер узлового образования 1 см). В работе проанализированы данные 1523 пациентов после тиреоидэктомии и сделан вывод о том, что инциденталомный рак выявляется несколько чаще при МТЗ (18,3 %), чем при многоузловом нетоксическом зобе (МНЗ) (17,5 %). Однако статистически значимые различия между группами не выявлены [25].

Функциональная автономия злокачественного новообразования. В мировой литературе описание злокачественных образований ЩЖ с ФА в основном представлено немногочисленными клиническими наблюдениями. Мы обнаружили 5 подобных публикаций, при анализе которых выделили общие для всех случаев особенности: молодой возраст пациентов (11–36 лет), длительное консервативное лечение тиреотоксикоза (1,5–3 года) и прогрессирующее течение рака (стадия Т2, метастатическое поражение лимфатических узлов) [9, 12, 14, 26, 27].

Проведены лишь единичные исследования данной проблемы с четкими критериями отбора пациентов, при этом статистические данные в них разнятся. Так, наши соотечественники исследовали гистологические препараты у 807 пациентов и выявили малигнизацию узлов в 6,7 % случаев. В контрольной группе из 1468 прооперированных пациентов с МНЗ карциномы были обнаружены в 5,6 % случаях. Однако непосредственно в «горячем» узле злокачественное новообразование находилось только у 2 больных. Стадия Т3 чаще развивалась при гипертиреоидных состояниях, чем при эутиреоидных, что, предположительно, связано с более поздней диагностикой карцином на фоне клинической картины тиреотоксикоза [19]. В другой работе при сравнении групп пациентов с МНЗ ($n = 170$) и МТЗ ($n = 124$) установлено, что при МНЗ чаще, чем при МТЗ, встречался РЩЖ (у 11 и 9 % пациентов соответственно), наблюдались мультифокальность (22 и 18 %) и инвазия в сосуды и капсулу (56 и 18 % случаев соответственно), а также при МНЗ был большим размер узла (при МТЗ

чаще диагностировались микрокарциномы). Рецидивы заболевания и летальные исходы у пациентов с МТЗ не зарегистрированы [28]. Однако выявить статистически значимые различия в этих исследованиях авторам не удалось.

К сожалению, в большинстве публикаций не учитывается, что при МТЗ малигнизация может выявляться как в «горячем», так и в «холодном» узле, а микрокарциномы, инциденталомы и медуллярные формы РЩЖ не рассматриваются отдельно.

Наиболее репрезентативным исследованием на эту тему можно считать метаанализ, проведенный S. Mirfakhraee и соавт. и включивший данные 1124 пациентов с единичным «горячим» узлом ЩЖ. По результатам анализа, распространенность злокачественных новообразований ЩЖ с ФА составила 3,1 % (варьировала, по разным данным, от 0 до 12,5 %) [14]. Распространенность же РЩЖ в общей популяции незначительно больше, чем при ФА ЩЖ, и составляет в среднем 4 % среди пациентов с узловыми образованиями ЩЖ (по разным данным, от 3 до 17 %) [5, 8, 14, 18–20, 29].

Таким образом, малигнизация активно функционирующих узлов ЩЖ не является казуистикой, а данные научной литературы об этом феномене разнятся, что требует дальнейших когортных исследований.

Злокачественное новообразование и БГ. Длительное время бытовало мнение, что БГ является некоей «страховкой от РЩЖ», а наличие у одного пациента обоих этих заболеваний одновременно практически невозможно [21]. Согласно данным Американской тиреоидологической ассоциации злокачественные новообразования при БГ встречаются крайне редко (0–2 % случаев) и чаще представляют собой микрокарциномы с минимальной инвазией [6, 7]. В противоположность этому в метаанализе J. U. Staniforth и соавт. показано, что данная цифра занижена как минимум в 2 раза [21]. В других обзорах литературы распространенность комбинации этих заболеваний варьирует в широких пределах – от 0 до 15 % [8, 20, 30].

Кроме того, интерес к проблеме может усиливаться в связи со следующими обстоятельствами. Во-первых, БГ – наиболее частая причина гипертиреоза (в отдельных регионах ее частота может достигать 90 %) [21, 31]. Во-вторых, в большинстве развитых стран хирургическое лечение РЩЖ отошло на второй план, уступив место радиойодтерапии [6, 7, 32], однако отмечены случаи прогрессирования РЩЖ (инвазивного роста, метастазирования и выявления анапластического рака) после данного лечения [33–35]. Третье и, пожалуй, наиболее интересное обстоятельство – выявление влияния тиреоидстимулирующих антител (ТСА) на развитие и течение РЩЖ на фоне БГ [8, 20].

Микрокарциномы и БГ. По данным научной литературы, РЩЖ при БГ в 29–88 % случаях представлен микрокарциномами [19, 20, 23, 25, 30, 36]. Клиническое

значение микрокарцином при БГ также остается неопределенным, и составить четкое представление о нем нельзя по вышеперечисленным причинам (из-за многообразия терминов, различий в методах выявления на дооперационном и послеоперационном этапах, неодинаковой географической распространенности). Однако кроме самого гипертиреоза интригу в исследовании вносит специфический патогенез БГ и наличие ТСА, которые гипотетически могут стимулировать рост тиреоцитов, а следовательно, и повышать агрессивность злокачественного новообразования.

Распространенность микрокарцином при БГ варьирует от 0 до 9,8 % [19, 20, 23, 25, 30, 36], тогда как в общей популяции микрокарциномы выявляются значительно чаще – в 1,0–42,8 % случаев (в среднем в 30 %) [4, 21, 23]. В работе J. J. Smith и соавт. статистически подтверждена редкость инциденталомного рака (средний размер узла 1 см) при БГ (6,1 %) по сравнению с МТЗ (18,3 %) и МНЗ (17,5 %) [25]. Другие исследователи при сравнении агрессивности микрокарцином на фоне БГ и на фоне эутиреоидных заболеваний отметили, что для микрокарцином на фоне БГ характерны крайняя редкость метастатического поражения, длительность течения заболевания и высокая частота благоприятных исходов хирургического лечения [8, 21].

Таким образом, можно отметить, что микрокарциномы при БГ встречаются реже, нежели при других заболеваниях ЩЖ, а течение этих форм РЩЖ более благоприятное.

Узловые образования при БГ. По данным обзоров литературы, узловые образования в ЩЖ чаще встречаются на фоне БГ [8, 18–20, 37]. В общей популяции узлы ЩЖ выявляются при пальпации в среднем у 5 %, а при использовании УЗИ диагностируются в 20–76 % случаях. При БГ узловые образования в ЩЖ пальпируются у 10–29 % пациентов, а при рутинном применении УЗИ верифицируются в 34–83 % случаев [5, 8, 14, 18–20, 29, 37].

Малигнизация узловых образований при БГ наблюдается чаще по сравнению с другими узловыми патологиями ЩЖ [8, 18–20, 37]. В среднем узлы в ЩЖ могут оказаться злокачественными у 4 % населения (по разным данным, от 3 до 17 %) [5, 8, 14, 18, 20, 29]. Согласно метаанализу, проведенному A. Belfiore и соавт., частота малигнизации узлов при БГ в среднем составляет 16,9 % (по разным данным, от 2,3 до 45,8 %) [20].

Подтверждают это и исследования, основанные на анализе результатов лечения большой выборки пациентов. По данным одной из таких работ, узлы в ЩЖ при БГ обнаружены с помощью УЗИ у 177 (34 %) пациентов (средний размер узла составил 27 мм). В последующем у 23 (13 %) из них был обнаружен РЩЖ [18]. J. U. Staniforth и соавт. провели анализ результатов оперативного лечения 441 пациента с узловыми

образованиями при БГ (узлы верифицированы при УЗИ) и в 23 % случаев выявили озлокачествление новообразований [21]. В другом исследовании из 446 пациентов с БГ злокачественные новообразования диагностированы у 15,9 % (средний размер узла 17 мм) [19].

Особенности течения РЩЖ при БГ. По мнению большинства авторов, главная задача заключается в определении влияния аутоиммунных процессов на развитие и течение злокачественных новообразований при БГ [11, 18, 20, 38]. Как упоминалось ранее, дифференцированные формы РЩЖ сохраняют возможность экспрессии *TSHR*, а стимуляция рецепторов ТСА, в свою очередь, может привести к быстрому и агрессивному росту опухоли [8, 18, 20, 21, 39]. Кроме того, антитела усиливают пролиферацию клеток непрямым путем, повышая в тиреоцитах экспрессию гена инсулинового рецептора, стимулируя ангиогенез посредством продукции фактора роста эндотелия сосудов и рецепторов к нему [8, 15, 21].

Однако единого мнения по данному вопросу не существует [8, 11, 18, 20, 36, 38, 39], что может быть обусловлено малым размером выборок пациентов, включением в исследование микрокарцином, неодинаковым генетическим фоном популяции, отсутствием учета степени йододефицита и радиационного фона конкретного региона [8, 20]. А. Belfiore и соавт. попытались учесть ряд этих факторов и выявили статистически значимые различия при сравнении агрессивности течения злокачественных новообразований при БГ и других форм РЩЖ. Они отметили более частое отдаленное метастазирование, инвазивный рост, мультифокальность и более высокую частоту неблагоприятных исходов лечения (рецидивов и летальных исходов) на фоне БГ [20]. А.А. Там и соавт. тоже сообщили, что на фоне БГ и при меньшем размере узла отдаленные метастазы возникали статистически значимо чаще, чем на фоне эутиреоидных заболеваний [18]. Другие исследователи установили более частое поражение регионарных лимфатических узлов при РЩЖ на фоне БГ, чем на фоне эутиреоидных патологий. Данный факт авторы связывают с длительным консервативным лечением тиреотоксикоза [19].

Проиллюстрировать данные особенности можно с помощью следующих клинических наблюдений. G.A. Cross и соавт. описали случай смерти пациентки 29 лет с БГ и папиллярной карциномой с множественным метастатическим поражением. При генетическом исследовании клеток опухоли авторам удалось выявить одновременно мутации в генах *RAS* и *TSHR* [39]. R.N. Bitton и соавт. представили клиническое наблюдение БГ у 28-летней пациентки с диффузным замещением ЩЖ папиллярной карциномой и множественным поражением лимфатических узлов шеи [22]. В обоих случаях выявлен высокий титр ТСА.

Возможные генетические и биохимические аспекты функциональной автономии РЩЖ. Рецептор к ТТГ кодируется геном *TSHR*, находящимся на хромосоме 14q31, и относится к классу рецепторов, связанных с G-белком. При воздействии лиганда (ТТГ, ТСА) происходит диссоциация G-белка с образованием 2 субъединиц – $G\alpha$ и $G\beta\gamma$. Передача сигнала внутрь тиреоцита осуществляется в основном за счет субъединицы $G\alpha$, а также через вторичную аденилатциклязную сигнальную систему (путь протеинкиназы типа А), в меньшей степени задействуется вторичный сигнальный путь протеинкиназы типа С (для активизации последней требуется больший уровень ТТГ) [15, 16, 40–43].

Таким образом, активирующая мутация гена *TSHR* проявляется постоянной стимуляцией пути протеинкиназы типа А и увеличением концентрации циклического аденозинмонофосфата в цитозоле клетки, что неизбежно приводит к гиперплазии, гипертрофии тиреоцитов и антиапоптозному эффекту [15, 16, 18]. Логичным продолжением этого становится возникновение новообразований ЩЖ на фоне подобной мутации. Действительно, в зонах с йододефицитом частота мутации *TSHR* в доброкачественных опухолях может достигать 90 % [15, 16, 39, 41, 44]. Однако наличие активирующей мутации при РЩЖ считается редким явлением (в литературе описано не более 20 подобных случаев) [15, 41, 44–50].

Редкость выявления мутации *TSHR* при злокачественных новообразованиях ЩЖ можно объяснить тем, что главную роль в патогенезе РЩЖ играют не системы протеинкиназ типа А и С, а нарушение регуляции сигнальных путей митогеноактивируемой протеинкиназы (mitogen-activated protein kinase, MAPK) и фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K/Akt) [3, 15]. Поскольку рецептор к ТТГ не оказывает прямого стимулирующего влияния на эти пути, сочетание ФА и РЩЖ считается явлением нечастым.

По мере развития генетики и биохимии стали появляться данные о наличии связей между различными вторичными внутриклеточными сигнальными системами. За последние 20 лет были открыты перекрестные сигнальные механизмы (cross-signaling mechanisms) между системами протеинкиназы типа А, MAPK, PI3K/Akt и другими вторичными посредниками. Так, $G\beta\gamma$ -субъединица G-белка оказывает прямое стимулирующее воздействие на PI3K-путь [15]. «Перекрест» MAPK и пути протеинкиназы типа А происходит также через $G\beta\gamma$ -субъединицу рецептора и протеинкиназу АП (последний фермент объединяется с киназным доменом RET-рецептора) [15, 39, 40]. Присутствие в тиреоците перекрестного сигнального механизма может объяснить активацию через мутантный *TSHR* основных путей осуществления митогенного эффекта и последующей малигнизации [39]. Поэтому в настоящее время

ген *TSHR* стали относить к генам-модификаторам, индикаторам «пограничности» опухоли [3].

Возможные механизмы инициации аутоиммунного процесса. Фундаментальный вопрос в контексте данного клинического наблюдения — вопрос о возможной взаимосвязи патогенеза БГ и РЩЖ: развилось ли злокачественное образование независимо или РЩЖ появился как вторичное заболевание на фоне уже существующей БГ? Предположение о вторичном развитии БГ косвенно подтверждают следующие клинические особенности случая: короткий анамнез и невыраженность симптоматики тиреотоксикоза, первоначальное выявление объемного образования правой доли ЩЖ, множественное метастатическое поражение лимфатических узлов центральной клетчатки шеи в условиях гипертиреоза (что указывает на длительность течения папиллярного рака ЩЖ), единичный узел в ЩЖ.

Изучение этиологии БГ началось в 1956 г. с открытия LATS-фактора (long-acting thyroid stimulator). Впоследствии на мембране тиреоцита были обнаружены рецепторы к ТТГ [42]. В начале 90-х годов XX в. при подробном изучении гена, кодирующего рецептор, удалось выявить множество точечных мутаций, с которыми стали связывать возникновение БГ. Исследователи выявили мутантный *TSHR* при семейной форме БГ и у пациентов с выраженной орбитопатией. Так, мутантные гены рецептора D36N, P52T стали генами-кандидатами. Однако при сравнении распространенности мутаций среди здоровых людей и пациентов с БГ не было выявлено каких-либо различий. Это послужило поводом к исключению мутантного гена *TSHR* из списка возможных причин БГ [16, 51]. На основании этого большинство авторов считают, что первичный дефект при БГ кроется именно в механизмах регуляции иммунной системы, а не в особенностях аутоантигенов, против которых направлена иммунная система человека [31].

В последнее время в связи с рутинным применением генетических исследований и накоплением новых данных, полученных на животных моделях, исследователи вновь заговорили о первичных изменениях в самой ЩЖ как о пусковом механизме БГ [43, 51]. В 3 недавних метаанализах определен однонуклеотидный полиморфизм гена *TSHR* (точечные мутации гена в интроне 1 — rs179247, rs12101255), который имеет сильную корреляцию с БГ [51]. Таким образом, в представленном клиническом наблюдении можно предположить наличие в клетках новообразования активизирующей мутации *TSHR*, которая нарушила периферическую иммунологическую толерантность организма, привела к появлению антител к рецепторам к ТТГ и перекрестной реакции со здоровой тканью ЩЖ.

В другом обзоре продемонстрирована возможность экспрессии aberrантного главного комплекса гистосовместимости II (major histocompatibility complex) на мембране тиреоцита и выполнения им функции

антигенпредставляющей клетки [43]. Эти данные также можно экстраполировать на наше клиническое наблюдение. В злокачественной опухоли происходит неконтролируемое деление клеток и их инвазия в окружающую ткань, что становится источником огромного количества биологического материала (ДНК, белков, в том числе и рецепторов к ТТГ). При таком процессе и наличии антигенпредставляющих свойств у «здоровых» тиреоцитов может происходить запуск каскада аутоиммунных процессов.

Возраст как фактор риска. Преобладание молодых людей среди пациентов с ФА злокачественного новообразования ЩЖ также заслуживает внимания. По данным ряда авторов, возраст таких больных не достигает и 30 лет [17, 45]. В обзоре литературы, выполненном S. Mirfakhraee и соавт., показано, что больные с «горячими» злокачественными узлами ЩЖ моложе ($47,0 \pm 19,8$ года), чем больные с «горячими» доброкачественными узлами ($57,6$ года) [14]. Сочетание РЩЖ и БГ с молодым возрастом — предиктор раннего появления отдаленных метастазов [18, 30, 37].

Отдельного рассмотрения достойно исследование польских коллег, которое посвящено анализу распространенности РЩЖ среди детей с «горячими» узлами, проживающих в йододефицитном регионе. Установлено, что частота малигнизации узлов с ФА у этих пациентов достигает 29 %. Кроме того, при выполнении радиоизотопного сканирования в 45 % случаях помимо функционирующего узла отмечено активное накопление радиофармпрепарата в ткани ЩЖ, окружающей узел (как и в нашем клиническом наблюдении, супрессия отсутствовала). У 57 % пациентов с экстранодулярным накоплением препарата диагностированы злокачественные новообразования ЩЖ. Авторы сделали вывод о том, что при лечении проживающих в йододефицитных регионах детей с ФА узлов ЩЖ необходимо отдавать предпочтение хирургическому методу [52].

По мнению исследователей, преобладание молодых пациентов может косвенно подтверждать значимость генетических поломок в развитии автономно функционирующих злокачественных новообразований ЩЖ [19, 52].

Структура гистологических форм РЩЖ. В подавляющем большинстве случаев РЩЖ представлен высокодифференцированными формами. При этом в гистологической структуре преобладает папиллярный вариант рака (84 %), а фолликулярная форма диагностируется только у 2 % пациентов [3]. Однако при гипертиреозе соотношение гистологических вариантов РЩЖ меняется: доля фолликулярного варианта возрастает [11]. По некоторым данным, фолликулярная карцинома на фоне тиреотоксикоза выявляется у 60,8 % пациентов [19]. В метаанализе, посвященном солидным узлам с ФА, злокачественные новообразования ЩЖ чаще представлены фолликулярным типом (35,4 %) и фолликулярным

вариантом папиллярного рака (18,2 %) [14]. При БГ в 10 % случаях выявляется фолликулярный рак и в 0,6 % – фолликулярный вариант папиллярного рака [21].

Преобладание фолликулярных форм РЩЖ создает определенные диагностические трудности при цитологическом исследовании пункционного материала [19, 45]. При выполнении ТАБ у 23 пациентов с функционирующими злокачественными новообразованиями в 30,4 % случаях по результатам цитологического исследования выявлен доброкачественный процесс, а в 17,4 % результат был неинформативным [8, 14]. Другие исследователи установили, что РЩЖ в сочетании с тиреотоксикозом диагностируется на дооперационном этапе в 2 раза реже, чем карциномы, возникшие на фоне эутиреоза [19].

Преобладание фолликулярного варианта РЩЖ на фоне тиреотоксикоза объясняется существованием единых (генетических и нейроэндокринных) механизмов происхождения гипертиреоза и опухолей ЩЖ [19].

Заключение

Описанное клиническое наблюдение доказывает необходимость настороженного отношения к узлам ЩЖ с ФА и обязательность их морфологической верификации. При анализе литературы становится очевидно отсутствие общепринятых представлений об этиопатогенезе, распространенности и клинической картине злокачественных новообразований ЩЖ на фоне гипертиреоза, что обуславливает актуальность дальнейших исследований.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Cancer Stat Facts: Thyroid Cancer. Available at: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/thyro.html>.
- Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2017. 236 с. [State of cancer care in Russia in 2016. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow, 2017. 236 с. (In Russ.)].
- Качко В.А., Семкина Г.В., Платонова Н.М. и др. Диагностика новообразований щитовидной железы. Эндокринная хирургия 2018;12(3):109–27. [Kachko V.A., Semkina G.V., Platonova N.M. Diagnosis of thyroid neoplasms: state of the art on 2018. Endokrinnyaya khirurgiya = Endocrine Surgery 2018;12(3):109–27. (In Russ.)]. DOI: 10.14341/serg9977.
- Смирнова В.А., Семкина Г.В., Платонова Н.М., Ванушко В.Э. Папиллярная микрокарцинома щитовидной железы. Клиническая и экспериментальная тиреоидология 2015;11(2):11–24. [Smirnova V.A., Semkina G.V., Platonova N.M., Vanushko V.E. Papillary thyroid microcarcinoma. Klinicheskaya i eksperimentalnaya tireoidologiya = Clinical and Experimental Thyroidology 2015;11(2):11–24. (In Russ.)]. DOI: 10.14341/ket2015211-24.
- Haugen B.R., Alexander E.K., Bible K.C. et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2016;26(1):1–133. DOI: 10.1089/thy.2015.0020.
- Ross D.S., Burch H.B., Cooper D.S. et al. 2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *Thyroid* 2016;26(10):1343–421. DOI: 10.1089/thy.2016.0229.
- Bahn R.S., Burch H.B., Cooper D.S. et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid* 2011;21(6):593–646. DOI: 10.1089/thy.2010.0417.
- Pazaitou-Panayiotou K., Michalakis K., Paschke R. Thyroid cancer in patients with hyperthyroidism. *Horm Metab Res* 2012;44(4):255–62. DOI: 10.1055/s-0031-1299741.
- Uludag M., Yetkin G., Citgez B. et al. Autonomously functioning thyroid nodule treated with radioactive iodine and later diagnosed as papillary thyroid cancer. *Hormones(Athens)* 2008;7(2):175–9. DOI: 10.1007/bf03401510.
- Appetecchia M., Ducci M. Hyperfunctioning differentiated thyroid carcinoma. *J Endocrinol Invest* 1998;21(3):189–92. DOI: 10.1007/bf03347300.
- LiVolsi V.A., Baloch Z.W. The pathology of hyperthyroidism. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018;9:737. DOI: 10.3389/fendo.2018.00737.
- Рогова О.С., Окминян Г.Ф., Самсонова Л.Н. и др. Папиллярный рак щитовидной железы у подростка с одноузловым токсическим зобом. Проблемы эндокринологии 2017;63(2):114–6. [Rogova O.S., Okminyan G.F., Samsionova L.N. Papillary thyroid cancer in an adolescent with a toxic single nodular goiter. *Problemy endokrinologii = Problems of Endocrinology* 2017;63(2):114–6. (In Russ.)]. DOI: 10.14341/probl2017632114-116.
- Erdoğan M.F., Anil C., Özer D. et al. Is it useful to routinely biopsy hot nodules in iodine deficient areas? *J Endocrinol Invest* 2003;26(2):128–31. DOI: 10.1007/bf03345140.
- Mirfakhraee S., Mathews D., Peng L. et al. A solitary hyperfunctioning thyroid nodule harboring thyroid carcinoma: review of the literature. *Thyroid Res* 2013;6(1):7. DOI: 10.1186/1756-6614-6-7.
- García-Jiménez C., Santisteban P. TSH signalling and cancer. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2007;51(5):654–71. DOI: 10.1590/s0004-27302007000500003.
- Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Фундаментальная и клиническая тиреоидология. Учебное пособие. М.: Медицина, 2007. 814 с. [Balabolkin M.I., Klebanova E.M., Kreminskaya V.M. Fundamental and clinical thyroidology. Textbook. Moscow: Meditsina, 2007. 814 p. (In Russ.)].
- Fiore E., Rago T., Provenzale M.A. et al. Lower levels of TSH are associated with a lower risk of papillary thyroid cancer in patients with thyroid nodular disease: thyroid autonomy may play a protective role. *Endocr Relat Cancer* 2009;16(4):1251–60. DOI: 10.1677/erc-09-0036.
- Tam A.A., Kaya C., Kılıç F.B. et al. Thyroid nodules and thyroid cancer in Graves' disease. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2014;58(9):933–8. DOI: 10.1590/0004-2730000003569.
- Букайран Ф.М. Рак щитовидной железы в сочетании с токсическим зобом. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2002. 22 с. Доступно по: <https://dlib.rsl.ru/viewer/01000246124#?page=1>. [Bukayran F.M. Thyroid cancer combined with toxic goiter. Abstract of the dis. ... cand. of med. sciences. Saint Petersburg, 2002. 22 с. Available at: <https://dlib.rsl.ru/>

- viewer/01000246124#?page=1. (In Russ.)].
20. Belfiore A., Russo D., Vigneri R., Filetti S. Graves' disease, thyroid nodules and thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;55(6):711–8. DOI: 10.1046/j.1365-2265.2001.01415.x.
 21. Staniforth J.U., Erdirmann S., Eslick G.D. Thyroid carcinoma in Graves' disease: a meta-analysis. *Int J Surg* 2016;27:118–25. DOI: 10.1016/j.ijsu.2015.11.027.
 22. Bitton R.N., Sachmechi I., Tabriz M.S. et al. Papillary carcinoma of the thyroid with manifestations resembling Graves' disease. *Endocr Pract* 2001;7(2):106–9. DOI: 10.4158/EP.7.2.106.
 23. Can N., Ozyilmaz F., Celik M. et al. Comparison of clinicopathological features in incidental and nonincidental papillary thyroid carcinomas in 308 patients. *Pol J Pathol* 2017;68(3):197–209. DOI: 10.5114/pjp.2017.71527.
 24. Martinez-Tello F.J., Martinez-Cabruja R., Fernandez-Martinet J. et al. Occult carcinoma of the thyroid. A systematic autopsy study from Spain of two series performed with two different methods. *Cancer* 1993;71(12):4022–9. DOI: 10.1002/1097-0142(19930615)71:12<4022::aid-cnrcr2820711236>3.0.co;2-o.
 25. Smith J.J., Chen X., Schneider D.F. et al. There is a high rate of incidental thyroid cancer in surgical series of toxic and nontoxic multinodular goiter. *Clin Thyroidol* 2013;25:168–9.
 26. Lee S.L. Thyroid cancer presenting as autonomous thyroid nodule. *Endocrine Today* 2015 September. Available at: <https://www.healio.com/endocrinology/thyroid/news/print/endocrine-today>.
 27. Gagliano E., Sturmiolo G., Querci A. et al. Concurrent hyperthyroidism and papillary thyroid cancer. *Med Rep Case Stud* 2016;1(4):123. DOI: 10.4172/2572-5130.1000123.
 28. Cerci C., Cerci S.S., Eroglu E. et al. Thyroid cancer in toxic and non-toxic multinodular goiter. *J Postgrad Med* 2007;53(3):157–60. DOI: 10.4103/0022-3859.33855.
 29. Бельцевич Д.Г., Ванушко В.Э., Мельниченко Г.А. и др. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение (много)узлового зоба у взрослых (2015 год). М., 2016. 9 с. Доступно по: https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/proekt_uzlovoi_zob.pdf. [Beltsevich D.G., Vanushko V.E., Melnichenko G.A. Clinic guidelines for thyroid nodules diagnostic and treatment. Moscow, 2016. 9 p. Available at: https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/proekt_uzlovoi_zob.pdf. (In Russ.)].
 30. Ren M., Wu M.C., Shang C.Z. et al. Predictive factors of thyroid cancer in patients with Graves' disease. *World J Surg* 2013;38(1):80–7. DOI: 10.1007/s00268-013-2287-z.
 31. Кандрор В.И. Механизмы развития болезни Грейвса и действия тиреоидных гормонов. Клиническая и экспериментальная тиреоидология 2008;4(1):26–34. [Kandror V.I. Pathogenesis of Graves' disease and mechanism of action of thyroid hormones. *Klinicheskaya i eksperimentalnaya tireoidologiya = Clinical and Experimental Thyroidology* 2008;4(1):26–34. (In Russ.)].
 32. Трошина Е.А., Свириденко Н.Ю., Ванушко В.Э. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению токсического зоба. Проблемы эндокринологии 2014;60(6):67–77. [Troshina E.A., Sviridenko N.Yu., Vanushko V.E. et al. The federal clinical recommendations on diagnostics and treatment of toxic goiter. *Problemi Endocrinologii = Problems of Endocrinology* 2014;60(6):67–77. (In Russ.)]. DOI: 10.14341/probl201460667-77.
 33. Yunusa G., Kotze T., Brink A. Metastatic papillary carcinoma of the thyroid in a patient previously treated for Graves' disease. *Ann Afr Med* 2014;13(2):91–4. DOI: 10.4103/1596-3519.129891.
 34. Tezelman S., Grossman R.F., Siperstein A.E., Clark O.H. Radioiodine-associated thyroid cancers. *World J Surg* 1994;18(4):522–8. DOI: 10.1007/bf00353754.
 35. Fujikawa M., Okamura K., Sato K. et al. Anaplastic transformation of a papillary carcinoma of the thyroid in a patient with Graves' disease with varied activity of thyrotropin receptor antibodies. *Thyroid* 1998;8(1):53–8. DOI: 10.1089/thy.1998.8.53.
 36. Yano Y., Shibuya H., Kitagawa W. et al. Recent outcome of Graves' disease patients with papillary thyroid cancer. *Eur J Endocrinol* 2007;157(3):325–9. DOI: 10.1530/eje-07-0136.
 37. Boostrom S., Richards M.L. Total thyroidectomy is the preferred treatment for patients with Graves' disease and a thyroid nodule. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;136(2):278–81. DOI: 10.1016/j.otohns.2006.09.011.
 38. Menon R., Nair C.G., Babu M. et al. The outcome of papillary thyroid cancer associated with Graves' disease: a case control study. *J Thyroid Res* 2018;2018:8253094. DOI: 10.1155/2018/8253094.
 39. Cross G.A., Suarez H., Pitoia F. et al. Fatal outcome of a young woman with papillary thyroid carcinoma and Graves' disease: possible implication of "cross-signalling" mechanism. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2008;52(7):1194–200. DOI: 10.1590/s0004-27302008000700018.
 40. Dumont J.E., Dremier S., Pirson I., Maenhaut C. Cross signaling, cell specificity, and physiology. *Am J Physiol Cell Physiol* 2002;283(1):C2–28. DOI: 10.1152/ajpcell.00581.2001.
 41. Калебири Д., Перзани Л., Бэк-Пэкос П. Клинические проявления мутаций рецептора ТТГ: патология рецептора ТТГ. *Тиронет* 2005;3. Доступно по: http://thyronet.rusmedserv.com/spetsialistam/zhurnal/archiv/2005g/3/Patologiya_receptora_TTG.html?page=6. [Calebiro D., Persani L., Beck-Peccoz P. Clinical manifestations of mutations in RTSH: RTSH pathology. *Tironet* 2005;3. Available at: http://thyronet.rusmedserv.com/spetsialistam/zhurnal/archiv/2005g/3/Patologiya_receptora_TTG.html?page=6. (In Russ.)].
 42. Фадеев В.В. Современные методы определения антител к рецептору ТТГ в диагностике и лечении болезни Грейвса. Клиническая и экспериментальная тиреоидология 2013;9(1):9–17. [Fadееv V.V. Thyrotropin receptor antibodies assays in the management of Graves' disease. *Klinicheskaya i eksperimentalnaya tireoidologiya = Clinical and Experimental Thyroidology* 2013;9(1):9–17. (In Russ.)].
 43. Luo Y., Yoshihara A., Oda K. et al. Excessive cytosolic DNA fragments as a potential trigger of Graves' disease: an encrypted message sent by animal models. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2016;7:144. DOI: 10.3389/fendo.2016.00144.
 44. Gozu H., Avsar M., Bircan R. et al. Does a Leu 512 Arg thyrotropin receptor mutation cause an autonomously functioning papillary carcinoma? *Thyroid* 2004;14(11):975–80. DOI: 10.1089/thy.2004.14.975.
 45. Ruggeri R.M., Campenni A., Giovinnazzo S. et al. Follicular variant of papillary thyroid carcinoma presenting as toxic nodule in an adolescent: coexistent polymorphism of the TSHR and Gsa genes. *Thyroid* 2013;23(2):239–42. DOI: 10.1089/thy.2012.0279.
 46. Spambalg D., Sharifi N., Elisei R. et al. Structural studies of the thyrotropin receptor and Gs alpha in human thyroid cancers: low prevalence of mutations predicts infrequent involvement in malignant transformation. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81(11):3898–901. DOI: 10.1210/jcem.81.11.8923835.
 47. Russo D., Tumino S., Arturi F. et al. Detection of an activating mutation of the thyrotropin receptor in a case of an autonomously hyperfunctioning thyroid insular carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(3):735–8. DOI: 10.1210/jcem.82.3.3838.

48. Camacho P., Gordon D., Chiefari E. et al. A Phe 486 thyrotropin receptor mutation in an autonomously functioning follicular carcinoma that was causing hyperthyroidism. *Thyroid* 2000;10(11):1009–12. DOI: 10.1089/thy.2000.10.1009.
49. Mircescu H., Parma J., Huot C. et al. Hyperfunctioning malignant thyroid nodule in an 11-year-old girl: pathologic and molecular studies. *J Pediatr* 2000;137(4):585–7. DOI: 10.1067/mpd.2000.108437.
50. Führer D., Tannapfel A., Sabri O. et al. Two somatic TSH receptor mutations in a patient with toxic metastasing follicular thyroid carcinoma and non-functional lung metastases. *Endocr Relat Cancer* 2003;10(4):591–600. DOI: 10.1677/erc.0.0100591.
51. Stefan M., Faustino L.C. Genetics of thyroid-stimulating hormone receptor – relevance for autoimmune thyroid disease. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2017;8:57. DOI: 10.3389/fendo.2017.00057.
52. Niedziela M., Breborowicz D., Trejster E., Korman E. Hot nodules in children and adolescents in Western Poland from 1996 to 2000: clinical analysis of 31 patients. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002;15(6):823–30. DOI: 10.1515/jpem.2002.15.6.823.

Вклад авторов

А.А. Куприн: наблюдение пациента, обзор литературы по теме статьи, написание текста статьи;
В.Ю. Малуго, И.В. Македонская, А.А. Мельникова: написание текста статьи, научное редактирование.

Authors' contributions

A.A. Kuprin: supervision of the patient, reviewing of publications on the article's theme, article writing;
V.Y. Malyuga, I.V. Makedonskaya, A.A. Melnikova: article writing, scientific editing.

ORCID авторов

А.А. Куприн/A.A. Kuprin: <https://orcid.org/0000-0001-5810-2999>
В.Ю. Малуго/V.Y. Malyuga: <https://orcid.org/0000-0001-8757-3415>
А.А. Мельникова/A.A. Melnikova: <https://orcid.org/0000-0002-9380-1258>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

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

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

Статья поступила: 16.11.2019. Принята к публикации: 20.12.2019.

Article received: 16.11.2019. Accepted for publication: 20.12.2019.

Агрессивный вариант воспалительной миофибробластической опухоли языка (клинический случай)

А.П. Поляков¹, А.В. Мордовский¹, М.В. Ратушный¹, И.В. Ребрикова¹, О.В. Маторин¹, И.В. Решетов²

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., 3;

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

Контакты: Александр Валентинович Мордовский alexmord@live.com

Цель работы — представить редкий клинический случай агрессивного варианта миофибробластической опухоли языка.

Клиническое наблюдение. У пациента 24 лет выявлено объемное образование левой половины языка размерами 44 × 25 × 50 мм с распространением на контралатеральную сторону и дно полости рта. Пациент отрицал травмы или хронические заболевания аутоиммунной природы. Дополнительные исследования не выявили поражения других органов и систем. Гистологическое заключение: злокачественное веретено-полиморфно-клеточное новообразование с участками миксоматоза, перинеальным ростом, инфильтрацией мышечных волокон и их гибелью. При иммуногистохимическом исследовании в клетках опухоли обнаружили экспрессию виментина, CD34, S100; Ki-67 — 30 %. Был установлен клинический диагноз фибросаркомы языка T3N0M0. Выполнена субтотальная резекция языка с одномоментной микрохирургической пластикой реиннервированным лучевым аутоотрансплантатом. По результатам морфологического исследования удаленных тканей поставлен заключительный диагноз агрессивной воспалительной миофибробластической опухоли языка. Период наблюдения на момент написания статьи составил 15 мес. Пациент питается твердой пищей, функция звукопроизношения восстановлена в полном объеме. Признаки рецидива и метастазирования отсутствуют.

Заключение. Диагностика воспалительной миофибробластической опухоли полости рта сложна и зависит от клинико-морфологических особенностей конкретной опухоли. Установление надежных критериев дифференцирования агрессивных и неагрессивных форм воспалительной миофибробластической опухоли языка необходимо для выбора метода лечения. Основные трудности возникают при определении объема резекции и прогнозировании рецидива или метастазирования.

Ключевые слова: воспалительная миофибробластическая опухоль, ALK, полость рта, опухоль языка, неоплазии мягких тканей

Для цитирования: Поляков А.П., Мордовский А.В., Ратушный М.В. и др. Агрессивный вариант воспалительной миофибробластической опухоли языка (клинический случай). Опухоли головы и шеи 2019;9(4):74–9.

DOI: 10.17650/2222-1468-2019-9-4-74-79

Aggressive inflammatory myofibroblastic tumor of the tongue (clinical case)

A.P. Polyakov¹, A.V. Mordovsky¹, M.V. Ratushny¹, I.V. Rebrikova¹, O.V. Matorin¹, I.V. Reshetov²

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

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

The study objective is to present a rare clinical case of an aggressive myofibroblastic tumor of the tongue.

Clinical case. A 24-year-old patient was revealed a 44 × 25 × 50 mm volumetric formation of the left side of the tongue spreading to the contralateral side and bottom of the oral cavity. The patient denied injuries or chronic autoimmune diseases. Additional studies did not reveal failure of other organs or systems. Histological conclusion: malignant spindle-polymorphic cell neoplasm with myxomatosis, perineal growth, muscle fiber infiltration and their death. An immunohistochemistry revealed expression of vimentin, CD34, S100; Ki-67 — 30 % in tumor cells. He was diagnosed with T3N0M0 fibrosarcoma of the tongue. Subtotal resection of the tongue with simultaneous microsurgical plasty via re-activated radiation autograft was performed. According to morphological study of the removed tissues, he was finally diagnosed with an aggressive inflammatory myofibroblastic tumor of the tongue. Observation period at the time of writing was 15 months. The patient eats solid food, sound pronunciation is restored in full. There are no signs of relapse or metastasis.

Conclusion. Diagnostics of an inflammatory myofibroblastic tumor of the oral cavity is complex and depends on clinical and morphological features of a particular tumor. We need reliable criteria to differentiate aggressive forms of inflammatory myofibroblastic tumor of the tongue from non-aggressive ones to choose treatment. The main difficulties arise in determining the resection volume and predicting relapse or metastasis.

Key words: inflammatory myofibroblastic tumor, ALK, oral cavity, tumor of the tongue, soft tissue neoplasia

For citation: Polyakov A. P., Mordovsky A. V., Ratushny M. V. et al. Aggressive inflammatory myofibroblastic tumor of the tongue (clinical case). *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2019;9(4):74–9. (In Russ.).

Введение

Воспалительные миофибробластические опухоли (ВМО, inflammatory myofibroblastic tumors) представляют собой редкие неоплазии мягких тканей мезенхимального происхождения. Данный вид новообразований относится к гетерогенной группе опухолей с широким спектром форм биологического поведения, выраженным воспалительным компонентом и непредсказуемым прогнозом [1, 2].

Этиология и патогенез ВМО до конца не изучены; предположительно, опухоль может развиваться на фоне травм, ранений, инфекционных процессов (вызванных, например, вирусом простого герпеса 8-го типа или вирусом Эпштейна–Барр), которые приводят к стойкому хроническому воспалению, а также на фоне аутоиммунных процессов. Результаты некоторых исследований свидетельствуют о том, что ВМО – опухолевый процесс, возникающий в результате хромосомных транслокаций, которые часто вызывают избыточную экспрессию ALK (anaplastic lymphoma kinase, киназа анапластической лимфомы) [3].

В классификации опухолей мягких тканей и костей Всемирной организации здравоохранения (2013) ВМО отнесена к промежуточным фибробластическим/миофибробластическим опухолям, для которых характерна невысокая частота (до 2 %) отдаленных метастазов в лимфатических узлах и легких, предсказать появление которых по характеру первичной опухоли обычно крайне затруднительно. Характерная особенность этой группы опухолей – агрессивный характер местного роста, обуславливающий высокую частоту местных рецидивов при нерадикальном хирургическом лечении [1, 2].

Впервые ВМО была описана в легких в 1939 г., затем были опубликованы сообщения о других локализациях (внелегочных) – в центральной нервной системе, сердце, среднем ухе, костях, почках, мочевом пузыре, поджелудочной железе, яичниках, печени. Чаще всего ВМО встречается в легких, брыжейке кишечника, сальнике [4]. ВМО области головы и шеи составляют 14–18 % случаев, при этом проявления ВМО полости рта очень необычны и вариабельны.

Основной метод лечения ВМО – хирургическое удаление. Основные трудности возникают при определении объема резекции и прогнозировании рецидива или метастазирования, так как до сих пор не разработаны надежные клинические, гистопатологические и генетические критерии прогнозирования [5].

Цель данной публикации – представить редкий клинический случай агрессивного варианта миофибробластической опухоли языка.

Клиническое наблюдение

Пациент 24 лет обратился в отделение микрохирургии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена – филиала Национального медицинского исследовательского центра радиологии с жалобами на объемное образование в толще языка.

Из анамнеза известно, что в декабре 2017 г. появилось образование в толще левой половины языка, которое быстро увеличивалось в размерах. Пациент отрицал предшествующую травму или хронические заболевания аутоиммунной природы.

При осмотре через рот в толще левой половины языка в его средней трети выявлено опухолевое образование смешанного типа роста с объемным эндофитным компонентом, плотной консистенции, с переходом за среднюю линию и корень языка слева. Размеры образования 5 × 4 см (рис. 1).

При компьютерной томографии обнаружено объемное образование левой половины языка размерами 44 × 25 × 50 мм с распространением на контралатеральную сторону и дно полости рта. Образование состояло из 2 округлых узлов. Лимфатические узлы поднижнечелюстной области размером до 8 мм по короткой оси сохраняли типичную структуру. Верхние, средние и нижние яремные лимфатические узлы не изменены (рис. 2).



Рис. 1. Внешний вид воспалительной миофибробластической опухоли языка
Fig. 1. Appearance of the inflammatory myofibroblastic tumor of the tongue

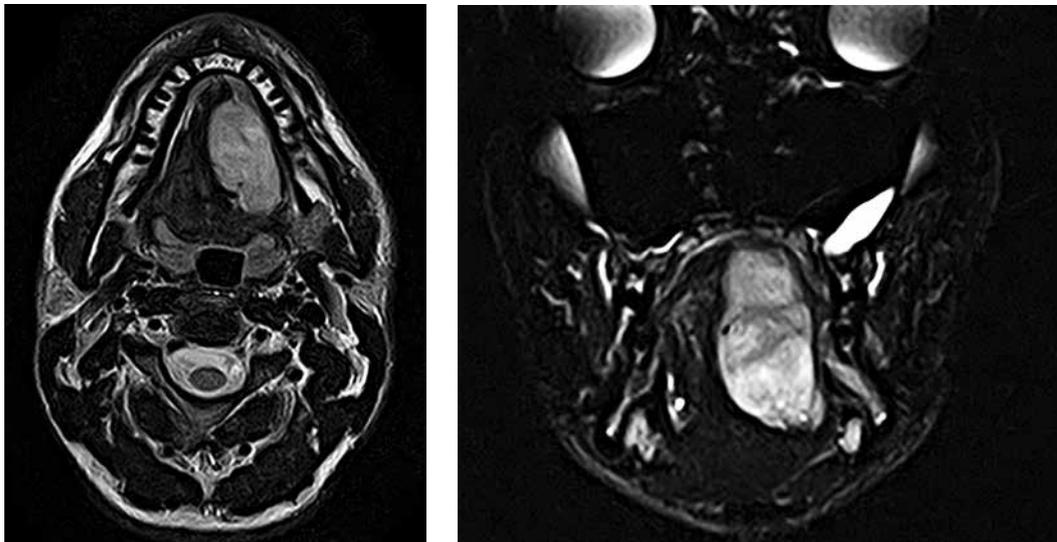


Рис. 2. Магнитно-резонансная томография. Опухоль левой половины языка размерами $44 \times 25 \times 50$ мм с распространением на контралатеральную сторону и дно полости рта

Fig. 2. Magnetic resonance imaging. A $44 \times 25 \times 50$ mm tumor of the left side of the tongue spreading to the contralateral side and bottom of the oral cavity



Рис. 3. Макропрепарат удаленных тканей размерами $8,5 \times 5,5 \times 4,3$ см. Поверхность языка деформирована (сильнее слева). На разрезе в толще мягких тканей языка — плотноэластичный опухолевый узел размерами $4,5 \times 2,3 \times 2,3$ см, тяжистого вида, серого цвета, с относительно четкими границами

Fig. 3. A $8.5 \times 5.5 \times 4.3$ cm gross specimen of removed tissues. The surface of the tongue is deformed (more on the left). In the section inside soft tissues of the tongue there is a $4.5 \times 2.3 \times 2.3$ cm tightly elastic tumor node, with nodularity, gray color and relatively clear boundaries

В результате дополнительных исследований, в том числе компьютерной томографии органов грудной клетки, комплексного ультразвукового исследования органов брюшной полости и радионуклидного исследования костей скелета, не выявлено поражения других органов и систем.

Гистологическое заключение: злокачественное веретено-полиморфно-клеточное новообразование с участками миксоматоза, перинеальным ростом, инфильтрацией мышечных волокон и их гибелью.

При иммуногистохимическом исследовании с использованием антител к виментину, десмину, актину, CD34, CD68, S100, Ki-67 в клетках опухоли обнаружили экспрессию виментина, CD34, S100; Ki-67 — 30 %. Морфоиммуногистохимическая картина соответствовала фибросаркоме G₁.

Установлен клинический диагноз фибросаркомы языка T3N0M0G₁ (по международной классификации злокачественных новообразований TNM 8-го издания).

Выполнена субтотальная резекция языка с одномоментной микрохирургической пластикой реиннервированным лучевым ауто трансплантатом (рис. 3).

Результаты планового морфологического исследования: в мягких тканях языка наблюдается инфильтративный рост веретеноклеточной саркомы. Опухоль из веретеновидных атипичных клеток с полиморфными ядрами. Митотическая активность: 4 типичные фигуры митоза на площади $1,76$ мм². Редкие очаги некроза. Ткань опухоли инфильтрирует окружающие скелетные мышечные волокна, отмечается периневральный рост, умеренно выраженная очаговая инфильтрация лимфоцитами,

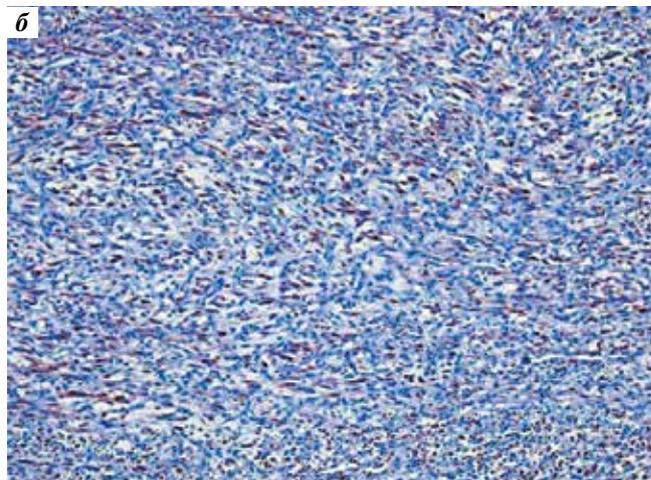
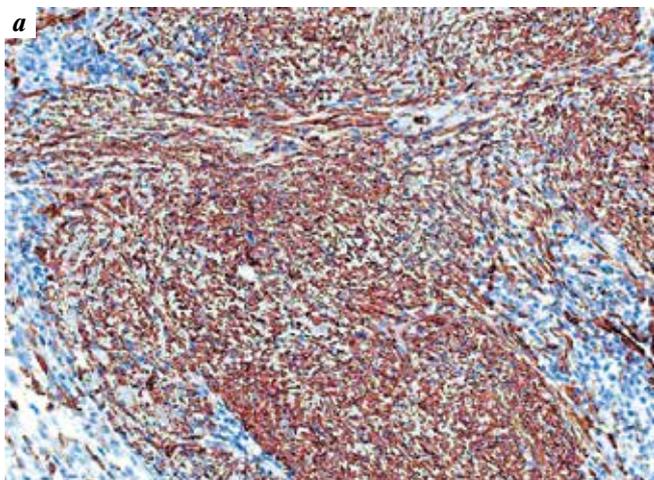


Рис. 4. Иммуногистохимическое исследование. Очаговая выраженная цитоплазматическая реакция на антитела к SMA в 15 % клеток опухоли (а), диффузная выраженная цитоплазматическая реакция на антитела к ALK в 75 % клеток опухоли (б)

Fig. 4. Immunohistochemistry. Focal expressed cytoplasmic reaction to SMA in 15 % of tumor cells (a), diffuse expressed cytoplasmic reaction to antibodies to ALK in 75 % of tumor cells (b)

плазмócитами и полиморфно-клеточными нейтрофилами окружающих мягких тканей и ткани опухоли. При иммуногистохимическом исследовании выявлена очаговая выраженная цитоплазматическая реакция на антитела к SMA в 15 % клеток опухоли, диффузная выраженная цитоплазматическая реакция на антитела к ALK в 75 % клеток опухоли. Морфология и иммунофенотип опухоли языка соответствуют агрессивному варианту ВМО (рис. 4).

Заключительный диагноз — агрессивная ВМО языка.

Период наблюдения на момент написания статьи составил 15 мес. Спустя 1 мес после операции пациент переведен на естественное пероральное питание твердой пищей. Функция звукопроизношения восстановлена в полном объеме и оценивается как удовлетворительная. По данным контрольных обследований признаки рецидива и метастазирования не выявлены (рис. 5).

Обсуждение

Итак, ВМО — чрезвычайно редкая опухоль мезенхимального происхождения. Следует подчеркнуть, что до недавнего времени ВМО рассматривалась как доброкачественная опухоль, но накопленные клинические, морфологические и молекулярно-генетические данные свидетельствуют о том, что ее следует классифицировать как новообразование с промежуточным биологическим потенциалом, выраженным воспалительным компонентом и характерными генетическими изменениями.

Дифференциальная диагностика ВМО сложна, и ее успешность зависит в первую очередь от выбора диагностических методов и качества забора материала (биоптата). В дифференциальный диагноз при локализации новообразования в полости рта включают воспалительные процессы вследствие воздействия инородных тел и реакции на некоторые инфекционные



Рис. 5. Вид полости рта пациента через 15 мес после удаления воспалительной миофибробластической опухоли языка

Fig. 5. Patient oral cavity 15 months after the inflammatory myofibroblastic tumor of the tongue was resected

агенты, фибросаркому, узловой фасциит, амилоидоз, фиброматоз десмоидного типа, лейомиосаркому, высокодифференцированную липосаркому, дедифференцированную липосаркому [6]. Иммуногистохимическое исследование с применением антител к ALK играет ключевую роль в диагностике ВМО.

Для ВМО характерна интраабдоминальная/зabрюшинная локализация. В зарубежной научной литературе описаны только отдельные клинические наблюдения ВМО, локализующихся в языке. Заболевание диагностируют у пациентов в возрасте от 3 до 89 лет. Как правило, сначала ВМО проявляется как бессимптомный четко отграниченный экзофитный компонент с быстрым ростом, имитирует злокачественную опухоль и представляет собой сложный для диагностики объект.

При дополнительном обследовании зачастую наблюдают морфологическую картину новообразования мезенхимального происхождения (саркомы), но при детальном исследовании выясняется, что опухоль состоит из веретеновидных клеток (типа миофибробластов), в цитоплазме которых обнаруживается большое количество моноклеарных воспалительных клеток [1, 7–10]. При гистологическом исследовании выявляют пролиферацию веретеновидных клеток типа миофибробластов в миксоидном или коллагенизированном окружении и выраженный воспалительный компонент, представленный преимущественно лимфоцитами, плазматическими клетками и небольшим количеством эозинофильных и нейтрофильных лейкоцитов. При иммуногистохимическом исследовании наблюдается экспрессия SMA в 90 % клеток опухоли, десмина – в 13–69 % (по разным данным). Цитоплазматическую или ядерную экспрессию ALK выявляют в 36–60 % случаев. По данным молекулярно-генетического исследования перестройку 2p23 (гена *ALK*) обнаруживают приблизительно в 50 % случаев. Клональные цитогенетические повреждения, вовлекающие ген *ALK*, характерны для ВМО, а иммуногистохимическая реакция на антитела к ALK обуславливает

цитоплазматическое окрашивание более чем в 50 % случаев [11].

Полное удаление опухоли с резекцией окружающих мягких тканей ротовой полости – наиболее эффективный метод лечения [5]. В научной литературе также описано применение стероидной, лучевой терапии и химиотерапии [1, 3, 7, 11]. Более того, ответ на лечение ингибиторами тирозинкиназы был зарегистрирован у пациентов с ВМО с мутацией гена *ALK*, что свидетельствует о важности этой терапевтической мишени [12–19].

Заключение

Клинический случай демонстрирует, что диагностика ВМО полости рта сложна и зависит от клинкоморфологических особенностей конкретной опухоли и объема диагностического комплекса. Основные трудности в лечении возникают при определении объема резекции и прогнозировании рецидива или метастазирования, поскольку послеоперационный период протекает непредсказуемо, а надежные критерии прогнозирования отсутствуют. Разработка надежных критериев дифференцирования агрессивных и неагрессивных форм ВМО особенно необходима для выбора адекватной тактики лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Маскин С.С., Карсанов А.М. Воспалительные миофибробластические опухоли пищеварительного тракта. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена 2014; 3(6):72–6. [Maskin S.S., Karsanov A.M. Inflammatory tumors of the digestive tract. *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena* = P.A. Herzen Journal of Oncology 2014;3(6):72–6. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/oncolog2014672-76.
2. Франк Г.А. Проблемы морфологической классификации и диагностики опухолей мягких тканей. Практическая онкология 2004;5(4):231–6. [Frank G.A. Problems of morphological classification and diagnosis of soft tissue tumors. *Prakticheskaya onkologiya* = Practical Oncology 2004;5(4):231–6. (In Russ.)].
3. Coffin C.M., Hornick J.L., Fletcher C.D. Inflammatory myofibroblastic tumor: comparison of clinicopathologic, histologic, and immunohistochemical features including ALK expression in atypical and aggressive cases. *Am J Surg Pathol* 2007;31(4):509–20. DOI: 10.1097/01.pas.0000213393.57322.c7.
4. Narla L.D., Newman B., Spottswood S.S. et al. Inflammatory pseudotumor. *Radiographics* 2003;23(3):719–29. DOI: 10.1148/rg.233025073.
5. Brooks J.K., Nikitakis N.G., Frankel B.F. et al. Oral inflammatory myofibroblastic tumor demonstrating ALK, p53, MDM2, CDK4, pRb, and Ki-67 immunoreactivity in an elderly patient. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005;99(6):716–26. DOI: 10.1016/j.tripleo.2004.11.023.
6. Lourenço S.V., Boggio P., Simonsen Nico M.M. Inflammatory myofibroblastic tumor of the tongue: report of an unusual case in a teenage patient. *Dermatol Online J* 2014;18(5):6.
7. Ide F., Shimoyama T., Horie N. Sclerosing inflammatory myofibroblastic tumour of the tongue: an immunohistochemical and ultrastructural study. *Oral Oncol* 2000;36(3):300–4. DOI: 10.1016/S1368-8375(99)00091-3.
8. Coffin C.M., Watterson J., Priest J.R., Dehner L.P. Extrapulmonary inflammatory myofibroblastic tumor (inflammatory pseudotumor). A clinicopathologic and immunohistochemical study of 84 cases. *Am J Surg Pathol* 1995;19(8):859–72. DOI: 10.1097/00000478-199508000-00001.
9. Buccoliero A.M., Ghionzoli M., Castiglione F. et al. Inflammatory myofibroblastic tumor: clinical, morphological, immunohistochemical and molecular features of a pediatric case. *Pathol Res Pract* 2014;210(12):1152–5. DOI: 10.1016/j.prp.2014.03.011.
10. Yucel Ekici N., Bayindir T., Kizilay A., Aydin N.E. Inflammatory myofibroblastic tumor: a rare tumor in the tongue. *Case Rep Otolaryngol* 2013;2013:787824. DOI: 10.1155/2013/787824.
11. Pankaj C., Uma C. How to manage oral inflammatory myofibroblastic tumor (inflammatory pseudotumor)? *Oral Dis* 2001;7(5):315–6. DOI: 10.1034/j.1601-0825.2001.00696.x.
12. Gleizal A., Ranchere-Vince C., Beziat J.L. Inflammatory myofibroblastic tumour of the tongue: a case report. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2007;45(5):423–4. DOI: 10.1016/j.bjoms.2006.01.005.
13. Coffin C.M., Alaggio R. Fibroblastic and myofibroblastic tumors in children and adolescent. *Pediatr Dev Pathol* 2012;15(1 Suppl):127–80. DOI: 10.2350/10-12-0944-PB.1.
14. Caporalini C., Moscardi S., Tamburini A. et al. Inflammatory myofibroblastic tumor of the tongue. Report of a pediatric case and review of the literature. *Fetal Pediatr Pathol* 2018;37(2):117–25. DOI: 10.1080/15513815.2017.1385667.
15. Alassiri A.H., Ali R.H., Shen Y. et al. ETV6-NTRK3 is expressed in a subset of ALK-negative inflammatory myofibroblastic tumors. *Am J Surg Pathol* 2016;40(8):1051–61. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000677.

16. Swain R.S., Tihan T., Horvai A.E. et al. Inflammatory myofibroblastic tumor of the central nervous system and its relationship to inflammatory pseudotumor. *Hum Pathol* 2008;39(3):410–9. DOI: 10.1016/j.humpath.2007.07.012.
17. Butrynski J.E., D'Adamo D.R., Hornick J.L. et al. Crizotinib in ALK-rearranged inflammatory myofibroblastic tumor. *N Engl J Med* 2010;363(18):1727–33. DOI: 10.1056/NEJMoa1007056.
18. Tothova Z., Wagner A.J. Anaplastic lymphoma kinase-directed therapy in inflammatory myofibroblastic tumors. *Curr Opin Oncol* 2012;24(4):409–13. DOI: 10.1097/CCO.0b013e328354c155.
19. Chennouf A., Arslanian E., Roberge D. et al. Efficiency of crizotinib on an ALK-positive inflammatory myofibroblastic tumor of the central nervous system: a case report. *Cureus* 2017;9(3):e1068.

Вклад авторов:

А.П. Поляков: проведение операции, разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, написание статьи;
А.В. Мордовский: проведение операции, разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание статьи;
М.В. Ратушный, И.В. Ребрикова: проведение операции, разработка дизайна исследования, анализ полученных данных;
О.В. Маторин: проведение операции, разработка дизайна исследования;
И.В. Решетов: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных.

Authors' contributions

A.P. Polyakov: surgical treatment, developing the research design, analysis of the obtained data, article writing;
A.V. Mordovsky: surgical treatment, developing the research design, analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme, article writing;
M.V. Ratushny, I.V. Rebrikova: surgical treatment, developing the research design, analysis of the obtained data;
O.V. Matorin: surgical treatment, developing the research design;
I.V. Reshetov: developing the research design, analysis of the obtained data.

ORCID авторов

А.П. Поляков/A.P. Polyakov: <https://orcid.org/0000-0003-2095-5931>
А.В. Мордовский/A.V. Mordovsky: <https://orcid.org/0000-0002-8500-8620>
М.В. Ратушный/M.V. Ratushny: <https://orcid.org/0000-0002-4293-2725>
И.В. Ребрикова/I.V. Rebrikova: <https://orcid.org/0000-0002-7854-9824>
О.В. Маторин/O.V. Matorin: <https://orcid.org/0000-0003-1167-5372>
И.В. Решетов/I.V. Reshetov: <https://orcid.org/0000-0002-0909-6278>

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

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

Информированное согласие. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.
Informed consent. The patient gave written informed consent to the publication of his data.

Статья поступила: 02.11.2019. **Принята к публикации:** 13.12.2019.
Article received: 02.11.2019. **Accepted for publication:** 13.12.2019.

Применение хирургической робот-системы при удалении опухоли орбиты (случай из практики)

В.Н. Павлов, Р.И. Сафиуллин, Р.Р. Бакиев, Р.Ф. Гильманова, М.Ф. Урманцев

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

Контакты: Раушан Рифович Бакиев bakievufa@gmail.com

Внедрение хирургических роботов, в частности системы da Vinci, стало одним из самых больших прорывов в хирургии со времен изобретения анестезии. Это и самое значительное достижение текущего десятилетия в малоинвазивной хирургии. Если в хирургии органов малого таза робот da Vinci применяется давно, то в хирургии основания черепа и пазух носа это пока явление довольно редкое и на данный момент оно носит скорее экспериментальный характер. Ввиду отсутствия подобных публикаций в отечественной и зарубежной научной литературе представляем собственное клиническое наблюдение пациента с опухолью орбиты, который был прооперирован с применением хирургического робота da Vinci.

Ключевые слова: опухоль орбиты, роботизированная хирургия орбиты, хирургические робот-системы

Для цитирования: Павлов В.Н., Сафиуллин Р.И., Бакиев Р.Р. и др. Применение хирургической робот-системы при удалении опухоли орбиты. Опухоли головы и шеи 2019;9(4):80–4.

DOI: 10.17650/2222-1468-2019-9-4-80-84

Robot-assisted removal of the orbital tumor (from practice)

V.N. Pavlov, R.I. Safiullin, R.R. Bakiev, R.F. Gilmanova, M.F. Urmantsev

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

The implementation of robotic surgery, in particular the da Vinci surgical system, is one of the biggest breakthroughs in surgery since the invention of anesthesia, and represents the most significant achievement in minimally invasive surgery of this decade. If the use of the da Vinci robotic system in pelvic surgery has long been the gold standard, the use of this system in surgery of the base of the skull and sinuses is quite rare and is currently more experimental. Due to the lack of description in the domestic and foreign literature, it seems interesting to us to demonstrate the clinical observation of a patient with an orbital tumor.

Key words: orbit tumor, robotic orbit surgery, robotic surgical systems

For citation: Pavlov V.N., Safiullin R.I., Bakiev R.R. et al. Robot-assisted removal of the orbital tumor (from practice). Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2019;9(4):80–4. (In Russ.).

Введение

Появление роботизированной хирургии обусловило резкий скачок в развитии хирургии. По значимости это событие сопоставимо с изобретением анестезии. Оно также внесло весомый вклад в развитие малоинвазивной хирургии [1].

Первым в мире хирургическим роботом стал Arthrobot, разработанный в 1983 г. и предназначенный для ассистенции при ортопедических операциях. В 1985 г. был создан робот PUMA 560 (Unimate, США) для точного позиционирования иглы при биопсии опухолей головного мозга под контролем компьютерной томографии. За ним в 1988 г. последовал Robodoc (Integrated Surgical Systems, США) — система для ассистенции при эндопротезировании тазобедренного сустава.

Далее, в 1988 г., в Имперском колледже (Лондон, Великобритания), с помощью системы Probot была выполнена первая роботизированная трансуретральная операция. В 1993 г. Computer Motion (США) выпустила Aesop — робототехническую руку для удержания и позиционирования камеры при лапароскопических операциях. А в 1994 г. был выпущен кибернож Cyber Knife (Accuray, США) для стереотаксической радионейрохирургии. 1998 г. стал важной вехой в развитии роботхирургии: были внедрены системы Zeus (Computer Motion, США) и da Vinci (Intuitive Surgical, США). Обе системы включали консоль управления и «руки»-манипуляторы. Первая операция с использованием da Vinci состоялась в Германии в 1998 г. и представляла собой шунтирование коронарных артерий [2].

На сегодня роботизированной хирургии посвящено более 4 тыс. публикаций в рецензируемых журналах, из них 46 % — по проблемам урологии, 17 % — кардиоторакальной хирургии, 13 % — общей хирургии, 8 % — гинекологии, 4 % — детской хирургии, 2 % — оториноларингологии, а 7 % — по иной хирургической тематике (включая исходы, тенденции, соотношение затрат и эффективности для различных типов роботов) [3, 4].

Если в хирургии органов малого таза робот da Vinci применяется давно, то в хирургии основания черепа и пазух носа это пока довольно редкое явление, которое носит на данный момент скорее экспериментальный характер. Известны следующие методики и доступы, опробованные на трупах людей и животных. Хирургический подход к передней черепной ямке с использованием робота da Vinci описали в 2007 г. E.Y. Hanna и соавт. Доступ осуществляется через двусторонние верхние вестибулярные разрезы. Затем выполняют остеотомию передней стенки верхнечелюстных пазух в области *fossa canina*. Далее, также с обеих сторон, выполняют миатомии из верхнечелюстных пазух в полость носа для введения инструментов. После резекции задней части перегородки носа через один носовой ход вводят 3D-камеру диаметром 5 мм. Такой подход обеспечивает доступ к решетчатому лабиринту, клиновидной пазухе, турецкому седлу, супраселлярной и параселлярной областям и продырявленной пластинке решетчатой кости [5].

Шейный-трансоральный подход к основанию черепа с использованием робота da Vinci предложили в 2007 г. B.W. O'Malley и G.S. Weinstein. «Руки» робота вводят в ротоглотку через порты, расположенные по заднему краю подчелюстных слюнных желез, 3D-камеру вводят трансорально. По мнению авторов, данная методика позволяет выполнять резекции в селлярной, супраселлярной и параселлярной областях с хорошей визуализацией переднего основания черепа [6].

Полностью трансоральный подход описали в 2010 г. J.Y. Lee и соавт. Камеру и инструменты вводят трансорально. После с помощью резиновых трубок, пропущенных через нос и ротовую полость, аналогично выполнению задней тампонады носа, смещают мягкое небо [7]. Это единственный малоинвазивный подход, позволяющий использовать робота da Vinci в хирургии средней черепной ямки, но данная методика не обеспечивает доступ к среднему и переднему отделам передней черепной ямки и орбитам.

Доступ к подвисочной ямке предложен в 2010 г. R.R. McCool и соавт. При этом доступе одну «руку» робота вводят через разрез, находящийся над подъязычной костью, в валекулу, а затем в рото- и носоглотку; камеру и вторую «руку» — трансорально [8]. Данный подход обеспечивает хороший доступ к инфратемпоральной ямке благодаря визуализации и сохранению

всех критических структур (III ветви тройничного нерва, XI и XII пар черепных нервов, внутренней сонной артерии и внутренней яремной вены).

Остальные методики и доступы к структурам основания черепа остаются на уровне экспериментов с использованием прототипов роботов на трупах людей и животных.

Применение хирургических роботов для доступа к тканям орбиты и проведения манипуляций на орбите в научной литературе мы не встретили. В связи с этим представляем собственное клиническое наблюдение пациента с опухолью орбиты, который был прооперирован с применением хирургического робота da Vinci.

Клиническое наблюдение

В клинику Башкирского государственного медицинского университета обратился пациент с жалобами на опущение верхнего века слева и смещение левого глазного яблока книзу и кнутри. При этом двоение в глазах отсутствовало.

Птоз верхнего века появился после травмы лицевого черепа в 1994 г. (падения с мотоцикла и удара левой половиной лица о камень с потерей сознания). Птоз нарастал очень медленно, но в январе 2019 г. значительно усилился, что и стало поводом для обращения пациента за медицинской помощью.

При осмотре установлено: острота зрения с коррекцией на правом глазу 1,0, на левом — 0,7 (что связано, скорее всего, с обскурационной амблиопией). Выраженный птоз, глазное яблоко смещено книзу и кнутри, имеется ограничение движений левого глазного яблока кнаружи и кверху (рис. 1).

По данным компьютерной томографии, опухоль описифицирована, примерные размеры — 3 × 2 см (рис. 2).

После обследования и установки клинического диагноза опухоли орбиты была выполнена костно-пластическая орбитотомия, робот-ассистированное удаление опухоли.

Проведен косметический разрез кожи длиной 1,5 см по складке верхнего века. Затем выполнена костно-пластическая орбитотомия с помощью боров и долота. После установлена роботическая система da Vinci. В рану введены инструменты: ножницы, одновременно выполняющие функцию монополярного коагулятора, и зажим типа Maryland, выполняющий функцию биполярного коагулятора (рис. 3). С помощью ножниц рассечена надкостница, с помощью ножниц и зажима типа Maryland выделен наружный край опухоли, который затем взят на зажим типа Grasper (рис. 4). Опухоль костной плотности. С помощью ножниц и зажима типа Maryland выделены и коагулированы сосуды, идущие к опухоли, также выделены и перерезаны протоки слезной железы. Опухоль плотно спаяна с леватором верхнего века на всем протяжении. Выведен из раны инструмент типа Grasper, опухоль взята на зажим типа Maryland и с помощью



Рис. 1. Внешний вид больного с опухолью орбиты до операции

Fig. 1. Appearance of the patient with the orbital tumor before surgery



Рис. 2. Компьютерная томография орбиты до операции во фронтальной (а) и горизонтальной (б) плоскостях. Опухоль размерами 3×2 см (указана стрелкой) оссифицирована

Fig. 2. Computed tomography of the orbit before surgery in the frontal and horizontal planes. Tumor (indicated by arrow) is ossified, size 3×2 cm



Рис. 3. Интраоперационная фотография. Ножницы и зажим типа Maryland в ране

Fig. 3. Intraoperative photo. Scissors and Maryland clamp in the wound



Рис. 4. Интраоперационная фотография. Выделение опухоли с помощью ножниц и зажимов типа Maryland и Grasper

Fig. 4. Intraoperative photo. Separation of the tumor with scissors and Maryland and Grasper clamps

ножниц, используемых как монополярный коагулятор, полностью отделена от леватора верхнего века. Вид операционного поля и состояние глазного яблока после удаления опухоли представлены на рис. 5. Удаленный костный фрагмент установлен на место и фиксирован узловыми

шивами к краям кости через пропилены в кости. Рана послойно ушита, установлен перчаточный дренаж.

В ходе операции не потребовалось использование микроскопа, так как система da Vinci имеет функцию увеличения, которого оказалось достаточно для работы

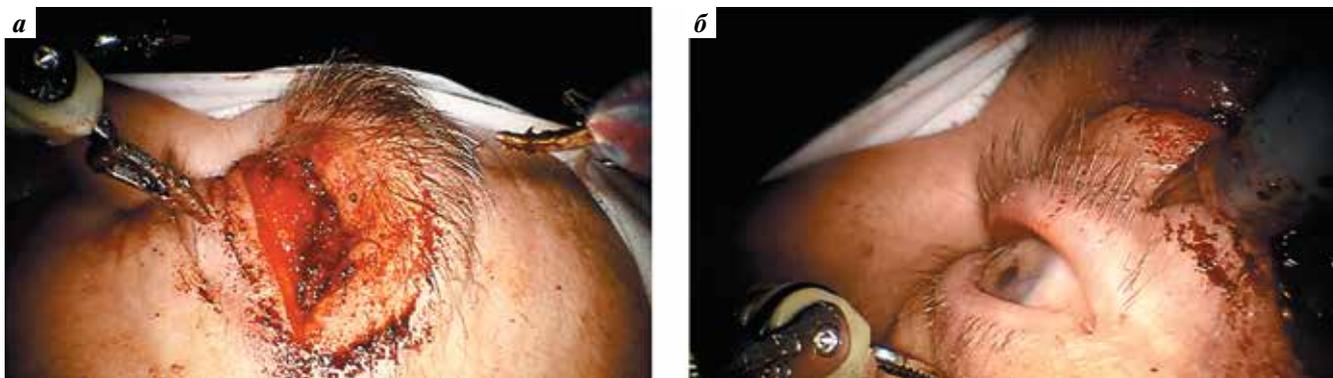


Рис. 5. Интраоперационная фотография. Операционное поле (а) и состояние глазного яблока (б) после удаления опухоли

Fig. 5. Intraoperative photo. The operating field (a) and the condition of the eyeball (b) after removal of the tumor

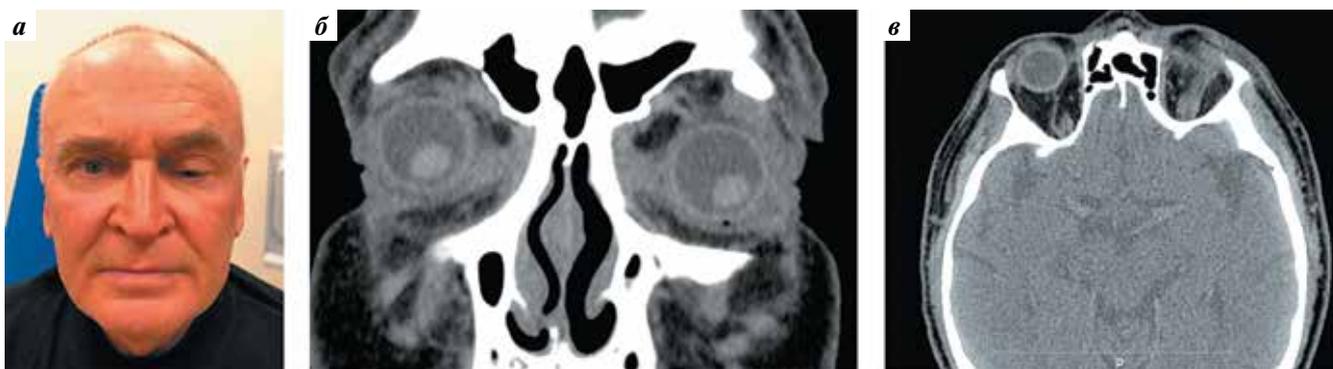


Рис. 6. Состояние пациента через 3 мес после удаления опухоли орбиты: а – внешний вид; б, в – компьютерная томография во фронтальной (б) и горизонтальной (в) плоскостях

Fig. 6. The patient's condition 3 months after removal of the orbital tumor: а – appearance; б, в – computed tomography in the frontal (б) and horizontal (в) planes

в орбитальном пространстве. В процессе операции также не проводилась инсуффляция операционной полости.

В послеоперационном периоде единственный перчаточный дренаж выпал в 1-е сутки, и на 3-и сутки в ране скопилась прозрачная слеза. Для оттока слезы под местной анестезией со стороны свода конъюнктивы была установлена силиконовая трубочка диаметром 1 мм, которая была удалена на 10-е сутки.

При осмотре примерно через 1 мес зрение на оперированном глазу улучшилось с 0,7 до 1,0. Движение левого глазного яблока восстановилось в полном объеме, двоение отсутствовало (рис. 6).

Заключение

Хотя в процессе операции мы использовали все 3 «руки» робота, в ключевые моменты мы пользовались в основном 2 «руками», так как операционное поле было узким и глубоким, и для 3 «рук» не всегда хватало

места. Возможно, при использовании инструментов меньшего калибра этого бы не произошло. Явными преимуществами, которые давало применение хирургического робота, были огромный диапазон регулировки и легкость постановки камеры, достаточное для такой операции увеличение (хотя и хотелось большего), возможность выполнения операции небольшим набором инструментов, одновременное использование биполярного и монополярного коагуляторов без извлечения из раны и смены инструментов, а также отсутствие даже минимального кровотечения, ухудшающего видимость.

По нашему мнению, дальнейшее развитие роботизированной хирургии орбиты и основания черепа пойдет по пути миниатюризации инструмента и манипуляторов робота, а также увеличения разрешающей способности камеры робота (комфортное увеличение для работы в данной области – 12–18-кратное).

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

- Ng A.T., Tam P.C. Current status of robot-assisted surgery. *Hong Kong Med J* 2014;20(3):241–50. DOI: 10.12809/hkmj134167.
- Pugin F., Bucher P., Morel P. History of robotic surgery: from AESOP® and ZEUS® to da Vinci®, *J Visc Surg* 2011;148(5 Suppl):e3–8. DOI: 10.1016/j.jviscsurg.2011.04.007.
- Intuitive Surgical company website. Available at: <http://www.intuitivesurgical.com/company/media/publications/da-vinci-surgery-high-LOE-publications-en-031114.pdf>.
- Menon M., Tewari A., Baize B. et al. Prospective comparison of radical retropubic prostatectomy and robot-assisted anatomic prostatectomy: the Vattikuti Urology Institute experience. *Urology* 2002;60(5):864–8. DOI: 10.1016/s0090-4295(02)01881-2.
- Hanna E.Y., Holsinger C., DeMonte F., Kupferman M. Robotic endoscopic surgery of the skull base: a novel surgical approach. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;133(12):1209–14. DOI: 10.1001/archotol.133.12.1209.
- O'Malley B.W. Jr, Weinstein G.S. Robotic anterior and midline skull base surgery: preclinical investigations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69(2 Suppl):125–8. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2007.06.028.
- Lee J.Y., O'Malley B.W. Jr, Newman J.G. et al. Transoral robotic surgery of the skull base: a cadaver and feasibility study. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2010;72(4):181–7. DOI: 10.1159/000276937.
- McCool R.R., Warren F.M., Wiggins R.H. 3rd, Hunt J.P. Robotic surgery of the infratemporal fossa utilizing novel suprahyoid port. *Laryngoscope* 2010;120(9):1738–43. DOI: 10.1002/lary.21020.

Вклад авторов

В.Н. Павлов: планирование операции и осмотр пациента перед операцией, научное редактирование статьи;
 Р.И. Сафиуллин: планирование операции и осмотр пациента перед операцией, обзор публикаций по теме статьи;
 Р.Р. Бакиев: планирование операции и осмотр пациента перед операцией, проведение операции, наблюдение пациента после операции, написание текста статьи;
 Р.Ф. Гильманова, М.Ф. Урманцев: участие в операции, наблюдение пациента после операции, обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

V.N. Pavlov: surgery planning and examination of the patient before surgery, scientific editing of the article;
 R.I. Safiullin: surgery planning and examination of the patient before surgery, reviewing of publications on the article's theme;
 R.R. Bakiev: surgery planning and examination of the patient before surgery, performing the operation, supervision of the patient after surgery, article writing;
 R.F. Gilmanova, M.F. Urmantsev: assisting during surgery, supervision of the patient after surgery, reviewing of publications on the article's theme.

ORCID авторов/ORCID of authors

В.Н. Павлов/V.N. Pavlov: <http://orcid.org/0000-0003-0132-3269>
 Р.И. Сафиуллин/R.I. Safiullin: <https://orcid.org/0000-0002-3379-5853>
 Р.Р. Бакиев/R.R. Bakiev: <https://orcid.org/0000-0002-7727-6211>
 Р.Ф. Гильманова/R.F. Gilmanova: <https://orcid.org/0000-0002-3867-0216>
 М.Ф. Урманцев/M.F. Urmantsev: <https://orcid.org/0000-0002-4657-6625>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

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

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

Статья поступила: 09.10.2019. **Принята к публикации:** 23.11.2019.

Article received: 09.10.2019. **Accepted for publication:** 23.11.2019.