

ОПУХОЛИ ГОЛОВЫ и ШЕИ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
ЖУРНАЛ

*Российский опыт применения
ленватиниба в лечении
радиойодрефрактерного
дифференцированного
рака щитовидной железы*

К вопросу о глоссэктомии

*Пункционная трахеостомия
при опухолях головы и шеи*

*Психологическая помощь
после ларингэктомии*

1

2020 / ТОМ 10

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: **М.А. Андросова**
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.
2020. Том 10. № 1. 1–108.

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2020
Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» – 82408

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

1
ТОМ 10
'20

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

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

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

Мельниченко Галина Афанасьевна, д.м.н., профессор, академик РАН, директор Института клинической эндокринологии ФГБУ «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)

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

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

Пустынский Илья Николаевич, д.м.н., старший научный сотрудник отделения опухолей черепно-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 Лхамачиринович, д.м.н., профессор, академик РАН, директор НИИ онкологии ФБГНУ «Томский НИМЦ РАН», член президиума Ассоциации онкологов России, председатель Ассоциации онкологов Сибири (Томск, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

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

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

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

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

ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

РЕДАКТОР-КООРДИНАТОР

Альмов Юрий Владимирович, к.м.н., врач-онколог 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)

Информация для авторов

При направлении статьи в редакцию журнала «Опухоли головы и шеи» авторам необходимо руководствоваться следующими правилами:

1. Общие правила

Статья в обязательном порядке должна сопровождаться официальным решением на публикацию, заверенным печатью учреждения, в котором работает первый в списке автор. При первичном направлении рукописи в редакцию в копии электронного письма должны быть указаны все авторы данной статьи. Обратную связь с редакцией будет поддерживать ответственный автор, обозначенный в статье (см. пункт 2).

Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

2. Оформление данных о статье и авторах

Первая страница должна содержать:

- название статьи,
- инициалы и фамилии всех авторов,
- ученые степени, звания, должности, место работы каждого из авторов, а также их ORCID (при наличии),
- полное название учреждения (учреждений), в котором (которых) выполнена работа,
- адрес учреждения (учреждений) с указанием индекса.

Последняя страница должна содержать:

- Сведения об авторе, ответственном за связь с редакцией:
 - фамилия, имя, отчество полностью,
 - занимаемая должность,
 - ученая степень, ученое звание,
 - персональный международный идентификатор ORCID (подробнее: <http://orcid.org/>),
 - персональный идентификатор в РИНЦ (подробнее: http://elibrary.ru/projects/science_index/author_tutorial.asp),
 - контактный телефон,
 - рабочий адрес с указанием индекса,
 - адрес электронной почты.
- Скан подписей всех авторов статьи.

3. Оформление текста

Статьи принимаются в форматах doc, docx, rtf.

Шрифт – Times New Roman, кегль 14, межстрочный интервал 1,5. Все страницы должны быть пронумерованы. Текст статьи начинается со второй страницы.

4. Объем статей

Оригинальная статья – не более 12 страниц (большой объем допускается в индивидуальном порядке, по решению редакции).

Описание клинических случаев – не более 8 страниц.

Обзор литературы – не более 20 страниц.

Краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

5. Резюме

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

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

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

6. Структура статей

Оригинальная статья должна содержать следующие разделы:

- введение,
- цель,
- материалы и методы,
- результаты,
- обсуждение,
- заключение (выводы),
- вклад всех авторов в работу,
- конфликт интересов для всех авторов (в случае его отсутствия необходимо указать: «Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов»),
- информированное согласие пациентов (для статей с авторскими исследованиями и описаниями клинических случаев),

– при наличии финансирования исследования – указать его источник (грант и т. д.),

– благодарности (раздел не является обязательным).

7. Иллюстративный материал

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

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

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

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

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

8. Единицы измерения и сокращения

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ).

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

9. Список литературы

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

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

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

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

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

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

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

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

Общие положения:

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

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

Полная версия требований представлена на сайте журнала.

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

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

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



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)

FOUNDED IN 2009

1
VOL. 10
'20

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, Kashirskoye Shosse,
Moscow, 115478, e-mail: info@hnonco.ru

Editor: E.G. Babaskina

Proofreader: **M.A. Androsova**
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.
2020. Vol. 10. No. 1. 1–108

© PH "ABV-Press", 2020
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. Hertzen 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)

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

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

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

Svetitsky Pavel V., MD, PhD, Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Head of the Department of Head and Neck Tumors of 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

<i>А.Л. Пылев, А.А. Жандарова, К.С. Петров, Д.С. Романов, В.А. Лисовой, С.В. Голуб</i> Анапластический рак щитовидной железы. Есть ли свет в конце туннеля?	10
<i>Р.Ю. Карабут, А.В. Важенин, Е.Я. Мозерова, Т.М. Шарабура, М.М. Сарычева, А.О. Гузь, А.С. Захаров</i> Результаты лечения пациентов с рецидивами плоскоклеточного рака головы и шеи в Челябинском областном клиническом центре онкологии и ядерной медицины в 2012–2016 гг.	20
<i>М.А. Кутин, Д.В. Фомичев, А.Н. Шкарубо, И.В. Чернов, О.И. Шарипов, Д.Н. Андреев, Д.Б. Исмаилов, Н.И. Михайлов, Г.Л. Кобяков, Ю.Ю. Трунин, Л.И. Астафьева, А.А. Поддубский, П.Л. Калинин</i> Эндоскопический трансфеноидальный доступ в диагностике и лечении гермином хиазмально-селлярной области	29
<i>Д.В. Сикорский, С.О. Подвязников, Н.В. Канищева, М.В. Кулигин, Д.В. Скамницкий</i> Тотальная глоссэктомия в комбинированном и комплексном лечении орофарингеального рака: ближайшие результаты	38
<i>Ю.В. Алымов, А.М. Мудунов, С.О. Подвязников, Г. Марголин</i> Пункционная трахеостомия при опухолях головы и шеи: обзор литературы и анализ собственного опыта	47
<i>Х. Чень, А.М. Мудунов, Р.И. Азизян, И.Н. Пустынский, О.А. Саприна, М.В. Болотин</i> Использование свободного лучевого лоскута для замещения сложных послеоперационных дефектов при комбинированном и комплексном лечении больных местно-распространенным плоскоклеточным раком полости рта	55

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

<i>Е.В. Бородавина, П.А. Исаев, А.Ю. Шуринов, П.О. Румянцев, В.В. Крылов, К.М. Петросян, А.Д. Каприн, С.А. Иванов, С.О. Подвязников, И.С. Романов, А.М. Мудунов, К.Ю. Слащук, Р.С. Жихорев, М.В. Волконский, Р.М. Чагова, И.Р. Суслова, А.И. Хряпа, А.Х. Лепшкова, Н.Л. Фадеева, А.Р. Сафарова, Л.П. Калейкина, Е.В. Лымарь, Е.М. Чернякова, О.А. Снежко, А.Е. Зиньковская, Ф.Ф. Муфазалов, Е.С. Кузьмина, Ю.В. Дружинина, Ш.И. Мусин, М.Р. Мухитова, А.И. Хасанова, С.З. Сафина, С.Л. Кириенко</i> Эффективность и переносимость ленаватиниба при радиойодрезистентном дифференцированном раке щитовидной железы по результатам многоцентрового наблюдательного исследования в Российской Федерации	65
<i>С.О. Подвязников, А.М. Мудунов, А.В. Игнатова, Д.А. Василькин, А.Н. Анисимов, П.И. Щенников</i> Клинические и фармакоэкономические аспекты местного лечения базальноклеточного рака кожи «Глицифоном»	73
<i>М.А. Котов, З.А.-Г. Раджабова, С.Н. Новиков, П.И. Крживицкий, О.И. Пономарева, Е.В. Костромина, В.А. Кушнарв, М.А. Раджабова</i> Биопсия сигнального лимфатического узла шеи при плоскоклеточном раке языка cT1–2N0: проспективное одноцентровое исследование	84
<i>С.А. Лукьянов, С.В. Сергейко, С.Е. Титов, И.В. Решетов, Ю.А. Веряскина, А.В. Важенин, А.В. Гостимский, Л.И. Ипполитов, М.О. Рогова</i> Стратификация риска рецидива папиллярного рака щитовидной железы на основании результатов молекулярно-генетических исследований	93

ВОПРОСЫ РЕАБИЛИТАЦИИ

<i>Г.А. Ткаченко, С.О. Подвязников, А.М. Мудунов, Е.В. Гусакова</i> Психологическая помощь пациентам после ларингэктомии	101
--	-----

Contents

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF HEAD AND NECK TUMORS

<i>A.L. Pylev, A.A. Zhandarova, K.S. Petrov, D.S. Romanov, V.A. Lisovoy, S.V. Golub</i> Anaplastic thyroid cancer. Is there a light at the end of the tunnel?	10
<i>R. Yu. Karabut, A.V. Vazhenin, E.Y. Mozerova, T.M. Sharabura, M.M. Sarycheva, A.O. Guz, A.S. Zakharov</i> Recurrent squamous cell carcinoma of head and neck: results of treatment in the Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine in 2012–2016.	20
<i>M.A. Kutin, D.V. Fomichev, A.N. Shkarubo, I.V. Chernov, O.I. Sharipov, D.N. Andreev, D.B. Ismailov, N.I. Mikhaylov, G.L. Kobayakov, Yu. Yu. Trunin, L.I. Astafieva, A.A. Poddubsky, P.L. Kalinin</i> Endoscopic transsphenoidal approach in the diagnosis and treatment of chiasmosellar germinomas	29
<i>D.V. Sikorsky, S.O. Podvyaznikov, N.V. Kanishcheva, M.V. Kuligin, D.V. Skamnitsky</i> Total glossectomy in multimodal treatment of oropharyngeal cancer: immediate results	38
<i>Yu.V. Alymov, A.M. Mudunov, S.O. Podvyaznikov, G. Margolin</i> Percutaneous dilatational tracheostomy in patients with head and neck tumors: literature review and institutional experience.	47
<i>H. Chen, A.M. Mudunov, R.I. Azizian, I.N. Pustynskiy, O.A. Saprina, M.V. Bolotin</i> Free radial forearm flap for reconstruction of postoperative defects in combined and complex treatment of patients with locally-advanced squamous cell carcinoma of the oral cavity.	55

ORIGINAL REPORTS

<i>E.V. Borodavina, P.A. Isaev, A. Yu. Shurinov, P.O. Rumyantsev, V.V. Krylov, K.M. Petrosyan, A.D. Kaprin, S.A. Ivanov, S.O. Podvyaznikov, I.S. Romanov, A.M. Mudunov, K. Yu. Slashchuk, R.S. Zhikhorev, M.V. Volkonsky, R.M. Chagova, I.R. Suslova, A.I. Khryapa, A.Kh. Lepshokova, N.L. Fadeeva, A.R. Safarova, L.P. Kaleykina, E.V. Lyman, E.M. Chernyakova, O.A. Snezhko, A.E. Zinkovskaya, F.F. Mufazalov, E.S. Kuzmina, Yu.V. Druzhinina, Sh.I. Musin, M.R. Mukhitova, A.I. Khasanova, S.Z. Safina, S.L. Kirienko</i> Efficacy and tolerability of lenvatinib in patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer: results of a multicenter observational study in the Russian Federation	66
<i>S.O. Podvyaznikov, A.M. Mudunov, A.V. Ignatova, D.A. Vasilkin, A.N. Anisimov, P.I. Shchennikov</i> Glyciphon ointment for local treatment of basal cell cancer: clinical and pharmacological aspects	73
<i>M.A. Kotov, Z. A.-G. Radzhabova, S.N. Novikov, P.I. Krzhivitsky, O.I. Ponomareva, E.V. Kostromina, V.A. Kushnarev, M.A. Radzhabova</i> Sentinel lymph node biopsy for oral tongue squamous cell carcinoma cT1–2N0: prospective single-center study	84
<i>S.A. Lukyanov, S.V. Sergiyko, S.E. Titov, I.V. Reshetov, Yu.A. Veryaskina, A.V. Vazhenin, A.V. Gostimsky, L.I. Ippolitov, M.O. Rogova</i> Stratification of papillary thyroid cancer relapse risk based on the results of molecular genetic studies	93

PROBLEMS OF REHABILITATION

<i>G.A. Tkachenko, S.O. Podvyaznikov, A.M. Mudunov, E.V. Gusakova</i> Psychological assistance to patients after laryngectomy	101
---	------------

Анапластический рак щитовидной железы. Есть ли свет в конце туннеля?

А.Л. Пылев¹, А.А. Жандарова¹, К.С. Петров², Д.С. Романов^{1,3}, В.А. Лисовой¹, С.В. Голуб²

¹ООО «Центр инновационных медицинских технологий»; Россия, 115191 Москва, Духовской пер., 22б;

²ООО «Медскан»; Россия, 125195 Москва, Ленинградское шоссе, 47;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Денис Сергеевич Романов romanovronc@gmail.com

Анапластический рак щитовидной железы — одна из самых прогностически неблагоприятных опухолей. Такой прогноз обусловлен быстрым увеличением размеров первичной опухоли с тенденцией к развитию асфиксии и быстрым появлением отдаленных метастазов, а также низкой эффективностью рекомендованных схем лечения. Эти схемы, ставшие результатом многолетних усилий онкологов всего мира и включающие в идеальном варианте хирургическое вмешательство, химиотерапию и лучевую терапию, не дают удовлетворительных результатов, а продолжительность жизни пациента после их применения нельзя назвать достаточной. Развитие представлений о молекулярно-генетических особенностях опухолей, в том числе анапластического рака щитовидной железы, предоставило нам информацию о двух возможных особенностях генетического аппарата опухолевых клеток, имеющих, предположительно, клиническое значение: мутации V600E в гене BRAF и слиянии генов NTRK. Описанный в данной статье клинический случай как раз послужит, вероятно, первой в России иллюстрацией эффективности анти-BRAF-терапии у пациентки с анапластическим раком щитовидной железы. С нашей точки зрения, польза данного примера заключается в демонстрации не только эффективности современной таргетной терапии, но и отсутствия необходимости отказываться от иных методов лечения, в данном случае от облучения области первичной опухоли (а в других случаях, по аналогии с этим, — от хирургического удаления опухоли при условии ее резектабельности).

Ключевые слова: анапластический рак щитовидной железы, мутация в гене BRAF, дабрафениб, траметиниб, таргетная терапия

Для цитирования: Пылев А.Л., Жандарова А.А., Петров К.С. и др. Анапластический рак щитовидной железы. Есть ли свет в конце туннеля? Опухоли головы и шеи 2020;10(1):10–9.

DOI: 10.17650/2222-1468-2020-10-1-10-19



Anaplastic thyroid cancer. Is there a light at the end of the tunnel?

A.L. Pylev¹, A.A. Zhandarova¹, K.S. Petrov², D.S. Romanov^{1,3}, V.A. Lisovoy¹, S.V. Golub²

¹Center for Innovative Medical Technologies; 22b Dukhovskoy Ln., Moscow 115191, Russia;

²Medscan; 47 Leningradskoe Shosse, Moscow 125195, Russia;

³N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Anaplastic thyroid cancer is one of the most prognostically unfavorable tumors. This disadvantage traditionally consisted of a rapid increase in the size of the primary tumor with a tendency to the development of asphyxia and the rapid appearance of distant metastases, as well as a poor response to the recommended treatment methods. The result of many years of efforts by oncologists around the world were several treatment regimens, including an ideal amount of surgical intervention, chemotherapy and radiation therapy, but the effectiveness of this treatment, as well as the patient's life expectancy after it, could not be called satisfactory. Improving the understanding of the molecular genetic characteristics of tumors, including anaplastic thyroid cancer, provided us with information on two possible features of the genetic apparatus of tumor cells that can have clinical significance: V600E mutations in the BRAF gene and fusion of NTRK genes. The clinical example described in this article is probably the first Russian illustration of the effectiveness of anti-BRAF therapy in a patient with anaplastic thyroid cancer. From our point of view, the benefit of this example is not only to demonstrate the effectiveness of modern targeted therapy, but also the need not to abandon other treatment methods, in this case, radiation therapy to the area of the primary tumor (and by analogy with this, surgical removal of the thyroid tumor glands in case of its resectability).

Key words: anaplastic thyroid cancer, mutation in the BRAF gene, dabrafenib, trametinib, targeted therapy

For citation: Pylev A.L., Zhandarova A.A., Petrov K.S. et al. Anaplastic thyroid cancer. Is there a light at the end of the tunnel? Opuholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2020;10(1):10–9. (In Russ.).

Введение

Анапластический рак щитовидной железы (АРЩЖ) — агрессивная недифференцированная опухоль, летальность при которой достигает 100 % [1]. Медиана возраста больных данной патологией — 71 год, что больше, чем у больных дифференцированным раком щитовидной железы (РЩЖ) [2]. Менее 10 % случаев выявляются в возрасте до 50 лет; от 60 до 70 % заболевших — женщины [2, 3]. Частота развития АРЩЖ падает благодаря успешному лечению дифференцированных вариантов РЩЖ, а также росту потребления йода [1, 4]. АРЩЖ — наиболее редкий тип эпителиальных злокачественных опухолей щитовидной железы. С 2010 по 2014 г. в США ежегодно регистрировалось в среднем 63 229 случаев РЩЖ, из которых лишь 514 (0,8 %) — АРЩЖ [5]. В Российской Федерации в 2017 г. было 12 315 больных РЩЖ, можно предположить, что около 100 из них столкнулись с АРЩЖ [6].

Около 50 % больных АРЩЖ имеют предшествующий или синхронный дифференцированный РЩЖ. Собственно, АРЩЖ и развивается из более дифференцированных опухолей как результат нескольких «дифференцирующих» событий, в частности прекращения продукции опухолевого супрессора p53 [7]. В настоящий момент точно не установлено, какие именно события способны ускорить процесс дедифференцировки и каков механизм анапластической трансформации дифференцированного рака. Известно, что дефицит йода ассоциирован с риском развития АРЩЖ и что более 80 % больных АРЩЖ имеют в анамнезе зоб [4, 8, 9]. Клетки дедифференцированного РЩЖ могут накапливать йод, продуцировать рецепторы к тиреотропному гормону и тиреоглобулин, в то время как клеткам низко- и недифференцированного РЩЖ это не свойственно. Тем не менее радиоизотопное исследование с применением ^{131}I и терапия радиоактивным йодом неэффективны при АРЩЖ [4].

Обычно АРЩЖ диагностируют на основании клинической картины, в то время как дифференцированные РЩЖ — после тонкоигольной аспирационной биопсии подозрительного узла в щитовидной железе. Признаки развития АРЩЖ: быстрый рост опухоли шеи, затруднение дыхания, дисфагия, боль в шее, синдром Горнера, развитие инсульта, дисфония из-за паралича голосовых связок [10]. Процессу свойственна выраженная местная инвазия, а отдаленные метастазы на момент постановки диагноза выявляются у 15–50 % пациентов [11, 12]. Паренхима легких и плевры — наиболее частая локализация отдаленных метастазов (до 90 % случаев диссеминированного процесса). У 5–15 % больных обнаруживаются костные метастазы (обычно носят литический характер); у 5 % — метастазы в головном мозге; у небольшого числа — в коже, печени, почках, поджелудочной железе, миокарде, надпочечниках.

Диагноз АРЩЖ обычно верифицируют при морфологическом исследовании материала, полученного при core-биопсии или в ходе операции. Если результат тонкоигольной аспирационной биопсии неоднозначен или неясен, должна быть выполнена core-биопсия или открытая биопсия для подтверждения диагноза [4]. Морфологическая картина АРЩЖ широко варьирует: многие из этих опухолей обладают смешанной морфологией. Наиболее часто опухоль имеет бифазное строение, включает веретенноклеточный и гигантоклеточный компоненты. Молекулярные техники не рекомендованы для диагностики АРЩЖ [4]. В ряде ситуаций бывает затруднительно дифференцировать АРЩЖ и другие первичные опухоли (медуллярный рак, лимфому), а также метастазы низкодифференцированного рака в щитовидной железе [4, 13].

Диагностика включает клинический анализ крови, комплексный биохимический анализ, определение уровня тиреотропного гормона, ларингоскопию с оценкой подвижности голосовых связок, ультразвуковое исследование шеи (позволяет быстро оценить распространенность опухоли и степень инвазии в окружающие структуры) [10], компьютерную томографию (КТ) головы, шеи, органов грудной клетки (ОГК), брюшной полости и таза (позволяет точно оценить распространенность опухоли щитовидной железы, инвазию ее в крупные сосуды и верхние дыхательные и пищеварительные пути) [14]. Совмещенная с КТ позитронная эмиссионная томография области от основания черепа до середины бедра рекомендуется для точного установления стадии болезни.

Во всех случаях АРЩЖ говорят о IV (A, B или C) стадии опухолевого процесса [15]. Опухоли, имеющие клинические симптомы, обычно нерезектабельны.

Прогноз при АРЩЖ крайне неутешительный. К сожалению, не существует терапии, которая привела бы к излечению больного АРЩЖ [16, 17]. Медиана продолжительности жизни больных составляет около 5 мес [4, 18], однолетняя выживаемость — около 20 % [12, 18]. В 50 % случаев причиной смерти становится обструкция верхних дыхательных путей и удушение (зачастую невзирая на трахеостомию), в остальных случаях она наступает из-за других локальных причин и диссеминации опухолевого процесса и/или осложнений лечения [19]. Медиана продолжительности жизни тех пациентов, у которых процесс ограничен областью шеи, составляет 8 мес, при распространении его за пределы шеи — 3 мес [20], при метастазировании в головной мозг — 1,3 мес. Негативными прогностическими факторами являются также пожилой возраст, отдаленные метастазы, количество лейкоцитов $\geq 10 \times 10^3/\text{мл}$, нарушение дыхания как первичный симптом [21, 22].

Паллиативная и поддерживающая терапия играет первостепенную роль и должна быть инициирована как можно раньше после постановки диагноза.

Критически важно после постановки диагноза подробно объяснить пациенту и его семье, как будет развиваться его заболевание, предупредить их о риске развития удушья, описать пути его предотвращения и устранения. Трахеостомия лишь временно решает эту проблему, и часто пациент считает ее болезненной и эмоционально непереносимой, поэтому может не дать согласия на ее выполнение [19, 23]. Пациенты, испытывающие сложности с глотанием пищи, могут нуждаться в энтеральном питании. Если такой вариант рассматривается, следует обстоятельно обсудить с пациентом его пожелания.

Как только диагноз АРЩЖ подтвержден, необходимо как можно скорее определить, возможна ли резекция щитовидной железы [1]. Перед попыткой выполнения резекции следует точно оценить распространенность процесса, в частности в области гортани, трахеи и шеи; это должен сделать очень опытный хирург, способный провести при необходимости обширную операцию. Несмотря на то что большинство больных АРЩЖ имеют нерезектабельную первичную опухоль или отдаленные метастазы, проходимость дыхательных путей нужно тщательно контролировать на протяжении всего курса лечения [19]. Если в какой-либо момент процесс представляется резектабельным, должна быть предпринята попытка тотальной тиреоидэктомии с селективной резекцией всех вовлеченных локальных или регионарных структур и лимфатических узлов. Полная резекция первичной опухоли не увеличивает продолжительность жизни больного, за исключением небольшого числа пациентов с маленькими опухолями, распространенность которых ограничена щитовидной железой или легко удаляемыми структурами [18, 20, 24, 25]. После тотальной тиреоидэктомии пациентам должен быть назначен левотироксин.

Дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) может повысить краткосрочную выживаемость некоторых пациентов и улучшить локальный контроль, поэтому ее используют в качестве паллиативной меры (в том числе чтобы предотвратить развитие асфиксии) [1, 4, 22, 26–31]. Операция или ДЛТ должны быть рассмотрены как средства устранения единичных метастазов в костях и головном мозге.

Лечение химиотерапевтическими препаратами в монорежиме представляется не очень эффективным, хотя у отдельных пациентов зарегистрирован ответ на лечение или стабилизация [4, 31]. Проведение ДЛТ в режиме гиперфракционирования в комбинации с терапией радиосенсибилизирующими дозами доксорубина способно повысить частоту локального ответа до 80 % с достижением медианы продолжительности жизни в 1 год [32]. В этом случае лидирующей причиной смерти становятся отдаленные метастазы [33]. Схожее улучшение продемонстрировано при комбинации

лучевой терапии в режиме гиперфракционирования и включающей доксорубин химиотерапии с последующей циторедуктивной операцией, а также при комбинациях других методов [31, 34–36]. Лучевая терапия с модуляцией интенсивности (intensity modulated radiation therapy) может быть хорошим вариантом для снижения токсичности [4, 26, 37–41]. Как бы то ни было, увеличение дозы химиопрепаратов или добавление других химиотерапевтических агентов не приводит к улучшению контроля отдаленных проявлений болезни и повышению выживаемости.

Тем не менее в некоторые клинические рекомендации, в том числе разработанные Национальной объединенной онкологической сетью США (National Comprehensive Cancer Network), включен ряд вариантов системного лечения АРЩЖ [4, 42]. Рекомендованы комбинации паклитаксела и карбоплатина, доцетаксела и доксорубина, а также применение паклитаксела и доксорубина в монорежиме [4, 43]. Ларотректиниб и комбинация дабрафениба и траметиниба также могут применяться соответственно при слиянии генов *NTRK* и наличии мутации V600E в гене *BRAF* [44, 45]. Выполнение молекулярного анализа рекомендуется для принятия правильного решения о системной терапии и оценки возможности включения больного в клинические исследования. В зависимости от клинических характеристик пациента могут быть назначены как конкурентная химиолучевая терапия, так и только химиотерапия; химиолучевое лечение обычно обладает большей токсичностью. При его проведении рекомендуется использовать еженедельные схемы введения химиопрепаратов [4].

Только системная терапия рассматривается как вариант лечения пациентов с нерезектабельным опухолевым процессом или метастатической формой болезни. Доксорубин, применяемый в монорежиме, — единственный препарат, одобренный Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (U.S. Food and Drug Administration, FDA) для лечения больных АРЩЖ [4]. Паклитаксел в монорежиме может быть эффективен у некоторых пациентов с впервые выявленным АРЩЖ; повышение выживаемости было продемонстрировано у пациентов с IVB стадией заболевания [46–48]. Если выбор сделан в пользу еженедельного введения паклитаксела, в настоящее время рекомендуется внутривенное введение в дозе 60–90 мг/м², а не режим дозирования, использованный К. В. Ain и соавт. [47, 48].

В открытом исследовании II фазы, в которое были включены 16 больных АРЩЖ с мутацией V600E в гене *BRAF*, применялась комбинация дабрафениба (150 мг 2 раза в день) и траметиниба (2 мг 1 раз в день) [45]. Объективный ответ получен у 69 % пациентов (95 % доверительный интервал (ДИ) 41–89 %), а у 7 пациентов он сохранялся на момент окончания анализа

результатов. В то время как медианы продолжительности ответа, выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости не были достигнуты на тот момент, 12-месячная оценка этих показателей составила 90, 79 и 80 % соответственно. Известна хорошая переносимость такой комбинации таргетных препаратов, изученная у 100 пациентов с 7 различными видами редких опухолей. Нежелательные явления включали утомляемость (38 %), лихорадку (37 %) и тошноту (35 %) [45]. На основе этих данных 4 мая 2018 г. FDA рекомендовало комбинацию дабрафениба и траметиниба для лечения больных АРЩЖ с мутацией V600E в гене *BRAF* [49].

Совокупный анализ 3 исследований (I фазы с включением взрослых, I–II фазы с включением детей, II фазы с включением подростков и взрослых) подтвердил безопасность и эффективность ларотректиниба в лечении пациентов с разными опухолями со слиянием генов *NTRK*, включая 7 больных РЩЖ, из которых у 1 был верифицирован АРЩЖ [44, 50]. Среди всех пациентов частота получения объективного ответа составила 75 % (95 % ДИ 61–85 %) по независимой оценке и 80 % (95 % ДИ 67–90 %) по оценке исследователей. Ларотректиниб был признан хорошо переносимым, так как большинство (93 %) нежелательных явлений имели I–II степень тяжести, а побочные эффекты III–IV степени были зафиксированы в менее чем 5 % случаев [44]. Из 7 больных РЩЖ у 1 был зафиксирован полный ответ на терапию ларотректинибом и у 4 – частичный [50]. Основываясь на этих данных, 26 ноября 2018 г. FDA рекомендовало ларотректиниб для лечения больных метастатическим формами солидных опухолей со слиянием генов *NTRK* при отсутствии удовлетворительного альтернативного варианта терапии [51].

Ввиду неутешительных результатов применения стандартной терапии все пациенты, не исключая перенесших резекцию, должны рассматриваться как кандидаты на участие в клинических исследованиях. Предшествующие клинические исследования, включавшие больных АРЩЖ, анализировали результаты терапии фосбретабулином (и его предшественниками фосфатом комбретастина А4 и кролибулином – антиангиогенными препаратами), эфатутазоном (пероральный агонист γ -рецепторов, активируемых пероксисомными пролифераторами (peroxisome proliferator-activated receptor γ)) и новыми комбинациями бевацизумаба с доксорубицином, сорафенибом, сунитинибом, иматинибом и пазопанибом [42, 52–60]. В исследовании FACT с участием 80 пациентов добавление фосбретабулина к паклитакселу и карбоплатину привело к незначительному увеличению медианы продолжительности жизни (5,2 против 4,0 мес) [42, 61].

Мультимодальное лечение рекомендовано пациентам с резектабельным локальным процессом [4, 37, 42, 62–66]. Ретроспективные исследования показали, что выживаемость больных АРЩЖ, перенесших трехком-

понентное лечение (операцию, лучевую и системную терапию), была выше, чем у пациентов, подвергнутых менее агрессивному лечению [67, 68]. Однако хотя гиперфракционированная ДЛТ в комбинации с химиотерапией дает оптимальные результаты, с реализацией такого подхода ассоциирована высокая токсичность, а длительная ремиссия при этом наблюдается редко [69]. Анализ предварительных данных позволил предположить, что ингибиторы киназы анапластической лимфомы (anaplastic lymphoma kinase, ALK) могут быть эффективны у пациентов с папиллярным РЩЖ при слиянии гена *ALK* с другими генами, тем не менее такие мутации крайне редко регистрируются у больных АРЩЖ [70–73]. Несравненно более часто встречающиеся при АРЩЖ мутации в гене *BRAF* [10, 74–76] позволяют рассматривать комбинацию ингибиторов *BRAF* V600E (дабрафениба) и *MEK* (траметиниба) как весьма перспективную [45]. Описанный ниже клинический случай послужит, вероятно, первой в России иллюстрацией эффективности анти-*BRAF*-терапии у пациентки с АРЩЖ.

Клиническое наблюдение

Пациентка К., возраст на момент установления диагноза – 69 лет.

Диагноз: РЩЖ (анапластическая карцинома с мутацией в гене *BRAF*) с метастатическим поражением лимфатических узлов средостения, легких, карциноматоз плевры слева, T4N1bM1, IVC стадия.

Сопутствующие патологии: ишемическая болезнь сердца, атеросклеротический кардиосклероз. Экстрасистолическая аритмия. Пароксизмы тахикардии. Недостаточность кровообращения I степени. Артериальная гипертензия III стадии, II степени, риск сердечно-сосудистых осложнений 3. Эутиреоз. Аллергия на новокаин и левомицетин (анафилактический шок).

В 2012 г. при обследовании впервые обнаружено узловое образование левой доли щитовидной железы. До 2018 г. пациентка не наблюдалась у врачей по поводу данной патологии.

С марта 2018 г. появились жалобы на боль в области шеи справа, с июня – на кашель, дискомфорт при глотании.

По данным КТОГК от 05.09.2018 в левой плевральной полости выявлена свободная жидкость высотой до 3,5 см с затеком по междолевой плевре, в ее структуре определяются множественные очаги накопления контрастного препарата диаметром от 0,7 до 3,5 см. В сегменте S₉ правого легкого обнаружено образование размерами до 5,5 × 4,0 × 3,5 см, прилегающее к костальной плевре и диафрагме; аналогичное образование размерами до 3,5 × 4,8 × 5,2 см обнаружено в сегментах S₁, S₂, S₆ левого легкого. В сегментах S₃, S₆ правого легкого и сегменте S₃ левого легкого выявлены очаги накопления контрастного препарата диаметром от 0,3 до 1,0 см.

Визуализирован конгломерат бифуркационных лимфатических узлов размерами до $2,6 \times 4,3$ см. В правой доле щитовидной железы обнаружено образование размерами до $6,4 \times 5,0 \times 4,5$ см, распространяющееся в верхний этаж средостения и смещающее трахею влево.

По данным КТ органов брюшной полости от 07.09.2018, признаки опухолевой патологии отсутствуют.

Цитологическое заключение от 10.09.2018 (исследован пунктат опухоли щитовидной железы): недифференцированная злокачественная опухоль, вероятнее всего анапластический рак.

После пункции пациентка отметила нарастание отека мягких тканей шеи и интенсивности болевого синдрома.

При дренировании левой плевральной полости 11.09.2018 эвакуировано более 1 л серозной жидкости.

По данным бронхоскопии от 18.09.2018 на расстоянии 1,5 см ниже голосовой щели по правой полуокружности выявлена деформация просвета — сужение на $1/3$ из-за инфильтрации стенки экстраорганным образованием протяженностью до 3 см.

По результатам гистологического и иммуногистохимического исследований от 18.09.2018 (биоптата опухоли щитовидной железы) поставлен диагноз низкодифференцированного РЩЖ с трансформацией в анапластический, мутация *BRAF* (рис. 1).

С учетом наличия мутации в гене *BRAF* (рис. 2) в соответствии с клиническими рекомендациями пациентке

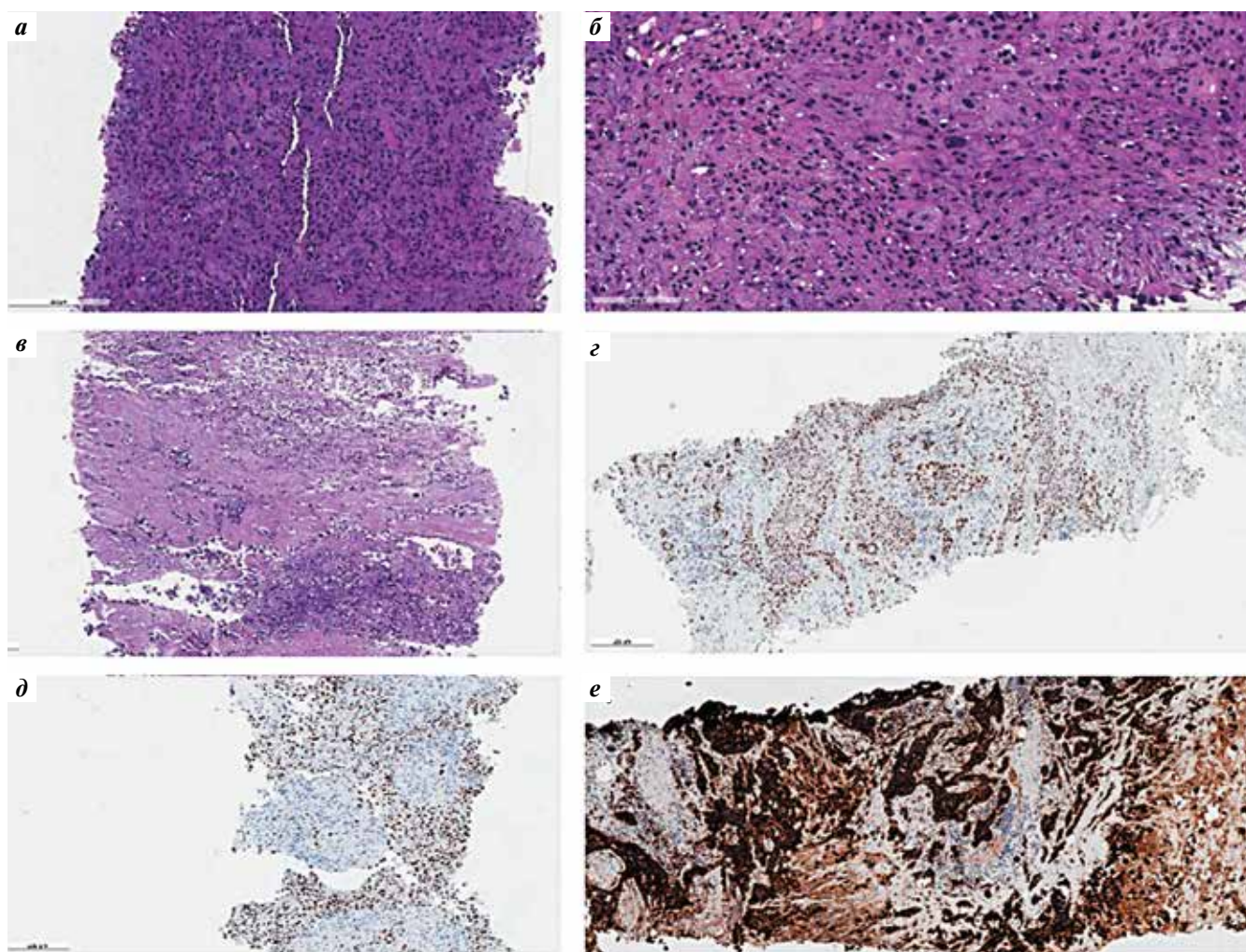


Рис. 1. Результаты гистологического (а–в) и иммуногистохимического (з–е) исследований биоптата опухолевой ткани щитовидной железы: а — солидные комплексы клеток с выражено полиморфными ядрами. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 20$; б — ядерный полиморфизм. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 20$; в — некроз. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 20$; з — диффузная ядерная экспрессия Pax 8-MRQ. $\times 40$; д — диффузная ядерная экспрессия транскрипционного фактора щитовидной железы 1. $\times 40$; е — диффузная выраженная цитоплазматическая экспрессия цитокератинов. $\times 40$

Fig. 1. Histological (a–v) and immunohistochemical (z–e) examination of a biopsy specimen taken from thyroid tumor tissue: a — solid clusters of cells with pleomorphic nuclei. Hematoxylin and eosin staining. $\times 20$; б — nuclear polymorphism. Hematoxylin and eosin staining. $\times 20$; в — necrosis. Hematoxylin and eosin staining. $\times 20$; з — diffuse nuclear expression of Pax 8-MRQ. $\times 40$; д — diffuse nuclear expression of thyroid transcription factor 1. $\times 40$; е — pronounced diffuse cytoplasmic expression of multi-cytokeratin. $\times 40$

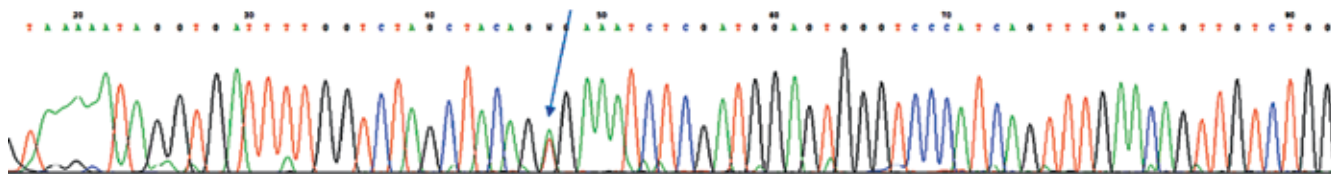


Рис. 2. Молекулярно-генетическое исследование биоптата опухолевой ткани щитовидной железы. Мутация p.V600E в 15-м экзоне гена BRAF (стрелка)

Fig. 2. Molecular testing of a biopsy specimen taken from thyroid tumor tissue. p. V600E mutation in exon 15 of the BRAF gene (arrow)

была предложена таргетная терапия дабрафенибом и траметинибом и курс ДЛТ (облучение опухоли щитовидной железы с разовой очаговой дозой 2 Гр и суммарной очаговой дозой (СОД) 50 Гр и перспективой ее увеличения до 60–70 Гр при отсутствии непереносимой токсичности). Для предупреждения обструкции просвета дыхательных путей пациентке была также предложена трахеостомия, от которой она категорически отказалась. Выполнение тиреоидэктомии было признано невозможным в связи со значительным местным распространением первичной опухоли.

Таргетная терапия дабрафенибом и траметинибом была начата 22.09.2018. Она проводилась на базе Европейской клиники (ООО «Центр инновационных медицинских технологий»).

Лучевая терапия проводилась на базе ООО «Медскан» с 24.09.2018 по 04.10.2018.

На фоне лечения зарегистрированы эпизоды затруднения дыхания, которые были купированы введением преднизолона. Пациентка связывала развитие данных эпизодов с лучевой терапией, в связи с чем 05.10.2018 отказалась продолжать ее (а до этого периодически пропускала сеансы, ссылаясь на плохое самочувствие), несмотря на предупреждения о возможных отрицательных последствиях такого отказа. После прекращения лучевой терапии было отмечено некоторое увеличение частоты эпизодов затруднения дыхания, в связи с чем 09.10.2018 была выполнена бронхоскопия (выявлены деформация просвета верхней трети трахеи из-за инфильтрации ее стенки экстраорганным образованием, умеренно выраженный бронхит с геморрагическим компонентом), а 11.10.2018 проведено стентирование трахеи.

Данные КТ ОГК от 15.10.2018 (в сравнении с КТ от 19.09.2018): в трахее установлен стент; верхний конец стента находится на уровне зоны максимального сужения трахеи (вероятна каудальная миграция стента). Сужение гортани выше стента усугубилось: размер минимального просвета подголосовой полости на уровне щитовидного хряща до 1,5 × 0,4 см. Диаметр опухоли в правой доле щитовидной железы прежний — 6,7 см, объем солидного компонента в узле не изменился. Уменьшился размер очагов в легких и средостении, в том числе контрольных: в верхней доле слева — до 3,9 см (–1,2 см), в нижней доле справа — до 5,4 см (–3,8 см), бифуркационный узел — до 1,5 см (–1,1 см); сумма размеров целевых

узлов уменьшилась на 26 %. Новые опухолевые узлы не выявлены (рис. 3).

При выполнении повторного стентирования трахеи 17.10.2018 отмечена отрицательная динамика — сужение просвета трахеи на 2/3.

Ввиду регресса метастатического процесса, отсутствия изменений первичной опухоли, ухудшения локальной ситуации в виде усиления стеноза трахеи, а также отсутствия клинического улучшения после прекращения лучевого лечения пациентку убедили в необходимости продолжить курс лучевой терапии, который был возобновлен 18.10.2018. Но 30.10.2018 пациентка вновь отказалась от лучевой терапии из-за развития трахеобронхита и подписала информированный отказ, в котором была предупреждена о возможных его последствиях, вплоть до летальных. Таким образом, суммарно с 24.09.2018 по 29.10.2018 было проведено всего 15 сеансов лучевой терапии и СОД составила 30 Гр.

Симптомы ухудшения состояния, в первую очередь одышка в покое и приступы удушья, в течение последующего периода наблюдения нарастали, невзирая на проводимую таргетную, а также антибактериальную, противомикробную и симптоматическую терапию.

Данные КТ ОГК от 25.11.2018 (в сравнении с КТ от 15.10.2018): в трахее установлен стент. Сужение гортани выше стента усугубилось: на протяжении 0,9 см просвет не прослеживается. Диаметр опухоли в правой доле щитовидной железы прежний — 6,5 см. Уменьшился размер очагов в легких и средостении, в том числе контрольных: в верхней доле слева — до 3,3 см (–0,6 см), в нижней доле справа — до 4,6 см (–0,8 см), бифуркационный узел — до 1,0 см (–0,5 см); сумма размеров целевых узлов уменьшилась на 17 %. Новые опухолевые узлы не выявлены.

Вновь пациентка была госпитализирована для проведения лечения в рамках стационара 02.12.2018, а 07.12.2018 в связи с отрицательной динамикой в виде прогрессирования дыхательной недостаточности была переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии. В связи с усилением дыхательной недостаточности 12.12.2018 выполнена трахеостомия, пациентка переведена на искусственную вентиляцию легких. Однако 13.12.2018, несмотря на интенсивную терапию, искусственную вентиляцию легких, вазопрессорную поддержку гемодинамики, произошла остановка сердечной деятельности.

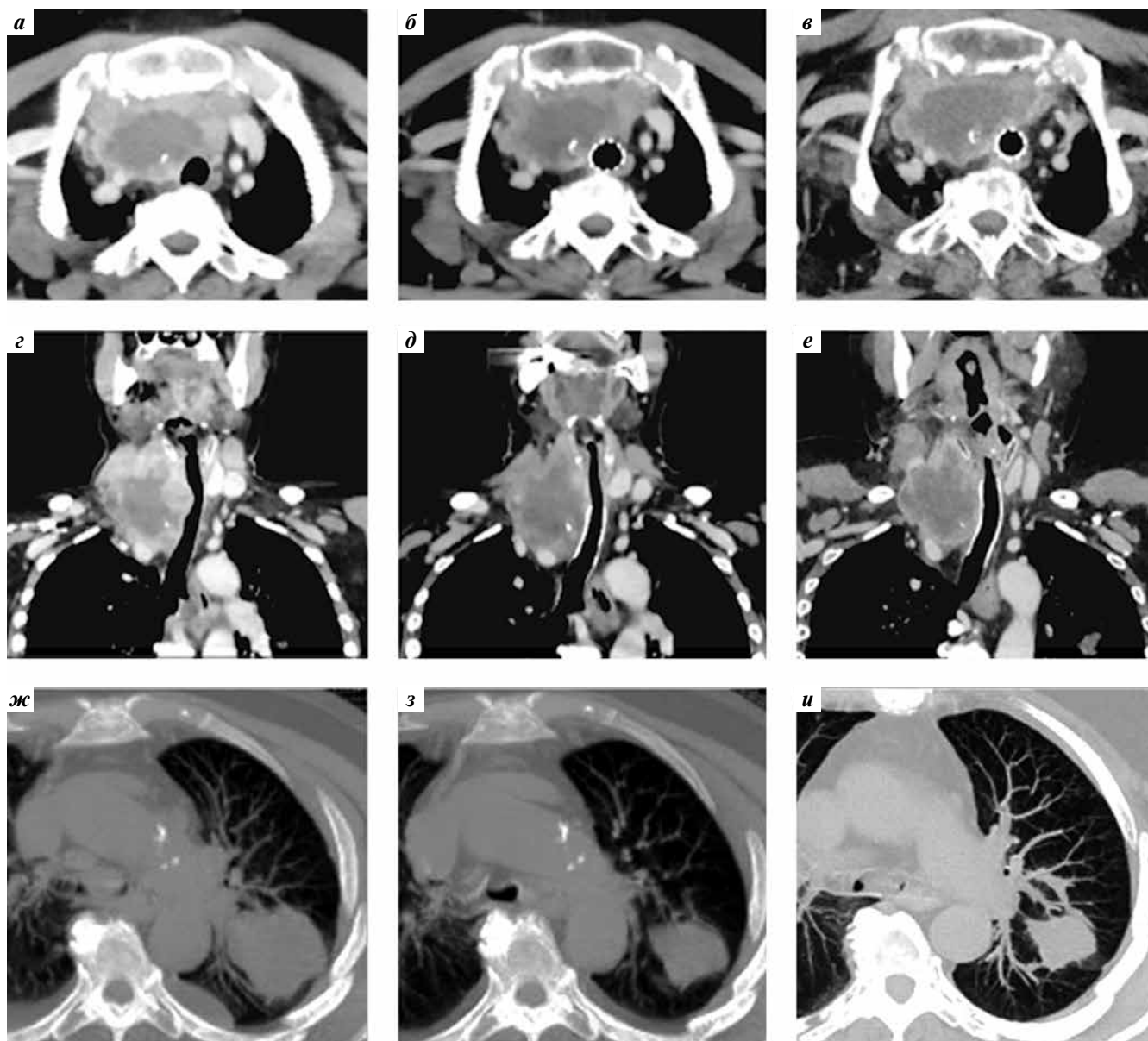


Рис. 3. Компьютерная томография шеи (а–е) и грудной клетки (ж–и) до начала лечения (а, г, ж), через 4 нед (б, д, з) и через 10 нед (в, е, и) после начала лечения: а–в – аксиальные срезы на уровне первичной опухоли; г–е – фронтальные срезы на уровне первичной опухоли; ж–и – аксиальные срезы в режиме проекций максимальной интенсивности толщиной 15 мм. Метастаз в левом легком

Fig. 3. Computed tomography images of the neck (a–e) and chest (ж–и) before treatment (a, г, ж), 4 weeks (б, д, з), and 10 weeks (в, е, и) after treatment initiation: а–в – axial views at the level of the primary tumor; г–е – frontal views at the level of the primary tumor; ж–и – axial views, maximum intensity projections with 15 mm thick sections. Metastasis in the left lung

Обсуждение

Данный клинический пример демонстрирует 2 существенные особенности современного лечения АРПЖ. С одной стороны, наличие мутации в гене *BRAF* позволило предложить пациентке пройти таргетную терапию комбинацией дабрафениба и траметиниба (вероятно, впервые в Российской Федерации, поскольку сама комбинация была одобрена FDA лишь за 4,5 мес до этого), что дало заметный эффект в отношении метастазов в легких и лимфатических узлах средостения, а также исключило дальнейшую диссеминацию

опухолевого процесса. С другой стороны, даже столь эффективное противоопухолевое лечение не привело к получению объективного ответа со стороны первичной опухоли, что в конечном итоге стало причиной летального исхода. Ожидать эффекта от лучевой терапии не приходилось ввиду нерегулярного проведения сеансов, перерывов в лечении (что было во многом обусловлено эмоциональным настроем пациентки, придававшей большое значение собственным жалобам, а также отрицавшей угрозу жизни, которую представляет АРПЖ) и, как результат, малой СОД (в ряде исследований

продемонстрировано улучшение результатов при СОД ≥ 40 Гр [22, 30], 50 Гр [28, 31] и даже 70 Гр [31]).

Заключение

Очевидные успехи современной таргетной терапии АРЩЖ с мутацией в гене *BRAF* не позволяют пол-

ностью отказаться от локального лечения первичной опухоли щитовидной железы (хирургического или лучевого), но позволяют надеяться на повышение выживаемости тех пациентов (даже с метастатической формой болезни), у которых этими методами достигнут контроль над опухолью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Are C., Shaha A.R. Anaplastic thyroid carcinoma: biology, pathogenesis, prognostic factors, and treatment approaches. *Ann Surg Oncol* 2006;13(4):453–64. DOI: 10.1245/ASO.2006.05.042.
- Kebebew E., Greenspan F.S., Clark O.H. et al. Anaplastic thyroid carcinoma. Treatment outcome and prognostic factors. *Cancer* 2005;103(7):1330–5. DOI: 10.1002/cncr.20936.
- Gilliland F.D., Hunt W.C., Morris D.M., Key C.R. Prognostic factors for thyroid carcinoma. A population-based study of 15,698 cases from the Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) program 1973–1991. *Cancer* 1997;79(3):564–73. DOI: 10.1002/(sici)1097-0142(19970201)79:3<564::aid-cncr20>3.0.co;2-0.
- Smallridge R.C., Ain K.B., Asa S.L. et al. American Thyroid Association guidelines for management of patients with anaplastic thyroid cancer. *Thyroid* 2012;22(11):1104–39. DOI: 10.1089/thy.2012.0302.
- National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Cancer Stat Facts: Thyroid Cancer. Available at: <https://seer.cancer.gov/stat-facts/html/thyro.html>.
- Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2018. 236 с. [State of cancer care in Russia in 2017. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow, 2018. 236 p. (In Russ.)].
- Moretti F., Farsetti A., Soddu S. et al. p53 re-expression inhibits proliferation and restores differentiation of human thyroid anaplastic carcinoma cells. *Oncogene* 1997;14(6):729–40. DOI: 10.1038/sj.onc.1200887.
- Maatouk J., Barklow T.A., Zakaria W., Al-Abbadi M.A. Anaplastic thyroid carcinoma arising in long-standing multinodular goiter following radioactive iodine therapy: report of a case diagnosed by fine needle aspiration. *Acta Cytol* 2009;53(5):581–3. DOI: 10.1159/000325388.
- Aldinger K.A., Samaan N.A., Ibanez M., Hill C.S. Jr. Anaplastic carcinoma of the thyroid: a review of 84 cases of spindle and giant cell carcinoma of the thyroid. *Cancer* 1978;41(6):2267–75. DOI: 10.1002/1097-0142(197806)41:6<2267::aid-cncr2820410627>3.0.co;2-7.
- Keutgen X.M., Sadowski S.M., Kebebew E. Management of anaplastic thyroid cancer. *Gland Surg* 2015;4(1):44–51. DOI: 10.3978/j.issn.2227-684X.2014.12.02.
- Thompson L.D., Wieneke J.A., Paal E. et al. A clinicopathologic study of minimally invasive follicular carcinoma of the thyroid gland with a review of the English literature. *Cancer* 2001;91(3):505–24. DOI: 10.1002/1097-0142(20010201)91:3<505::aid-cncr1029>3.0.co;2-6.
- Sherman S.I. Anaplastic carcinoma: clinical aspects. In: *Thyroid cancer: a comprehensive guide to clinical management*. Ed. by L. Wartofsky, D. Van Nostrand. 2nd edn. Totowa: Humana Press, 2006. Pp. 629–632.
- Asa S.L., Bedard Y.C. Fine-needle aspiration cytology and histopathology. In: *Thyroid cancer: diagnosis and treatment*. Ed. by O.H. Clark, S. Noguchi. St. Louis: Quality Medical Publishing, 2000. Pp. 105–126.
- Takahima S., Morimoto S., Ikezoe J. et al. CT evaluation of anaplastic thyroid carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 1990;154(5):1079–85. DOI: 10.2214/ajr.154.5.2108546.
- AJCC Cancer Staging Manual, 8th edition. Ed. by M.B. Amin, S.B. Edge, F. Greene et al. New York: Springer International Publishing, 2017. 1032 p.
- Neff R.L., Farrar W.B., Kloos R.T., Burman K.D. Anaplastic thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008;37(2):525–38. DOI: 10.1016/j.ecl.2008.02.003.
- Wein R.O., Weber R.S. Anaplastic thyroid carcinoma: palliation or treatment? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2011;19(2):113–8. DOI: 10.1097/MO0.0b013e328343af3d.
- Untch B.R., Olson J.A. Jr. Anaplastic thyroid carcinoma, thyroid lymphoma, and metastasis to thyroid. *Surg Oncol Clin N Am* 2006;15(3):661–79. DOI: 10.1016/j.soc.2006.05.006.
- Shaha A.R. Airway management in anaplastic thyroid carcinoma. *Laryngoscope* 2008;118(7):1195–8. DOI: 10.1097/MLG.0b013e3281726d36.
- Venkatesh Y.S., Ordonez N.G., Schultz P.N. et al. Anaplastic carcinoma of the thyroid. A clinicopathologic study of 121 cases. *Cancer* 1990;66(2):321–30. DOI: 10.1002/1097-0142(19900715)66:2<321::aid-cncr2820660221>3.0.co;2-a.
- Sugitani I., Miyauchi A., Sugino K. et al. Prognostic factors and treatment outcomes for anaplastic thyroid carcinoma: ATC Research Consortium of Japan cohort study of 677 patients. *World J Surg* 2012;36(6):1247–54. DOI: 10.1007/s00268-012-1437-z.
- Akaishi J., Sugino K., Kitagawa W. et al. Prognostic factors and treatment outcomes of 100 cases of anaplastic thyroid carcinoma. *Thyroid* 2011;21(11):1183–9. DOI: 10.1089/thy.2010.0332.
- Mani N., McNamara K., Lowe N. et al. Management of the compromised airway and role of tracheotomy in anaplastic thyroid carcinoma. *Head Neck* 2016;38(1):85–8. DOI: 10.1002/hed.23857.
- Junor E.J., Paul J., Reed N.S. Anaplastic thyroid carcinoma: 91 patients treated by surgery and radiotherapy. *Eur J Surg Oncol* 1992;18(2):83–8.
- McIver B., Hay I.D., Giuffrida D.F. et al. Anaplastic thyroid carcinoma: a 50-year experience at a single institution. *Surgery* 2001;130(6):1028–34. DOI: 10.1067/msy.2001.118266.
- Brierley J., Sherman E. The role of external beam radiation and targeted therapy in thyroid cancer. *Semin Radiat Oncol* 2012;22(3):254–62. DOI: 10.1016/j.semradonc.2012.03.010.
- Stavas M.J., Shinohara E.T., Attia A. et al. Short course high dose radiotherapy in the treatment of anaplastic thyroid carcinoma. *J Thyroid Res* 2014;2014:764281. DOI: 10.1155/2014/764281.
- Dumke A.K., Pelz T., Vordermark D. Long-term results of radiotherapy in anaplastic thyroid cancer. *Radiat Oncol* 2014;9(1):90. DOI: 10.1186/1748-717X-9-90.
- Burnison C.M., Lim S. Multimodal approach to anaplastic thyroid cancer. *Oncology (Williston Park)* 2012;26(4):378–84, 390–8.
- Wang Y., Tsang R., Asa S. et al. Clinical outcome of anaplastic thyroid carcinoma treated with radiotherapy of once- and

- twice-daily fractionation regimens. *Cancer* 2006;107(8):1786–92.
DOI: 10.1002/cncr.22203.
31. Nachalon Y., Stern-Shavit S., Bachar G. et al. Aggressive palliation and survival in anaplastic thyroid carcinoma. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2015;141(12):1128–32.
DOI: 10.1001/jamaoto.2015.2332.
 32. De Crevoisier R., Baudin E., Bachelot A. et al. Combined treatment of anaplastic thyroid carcinoma with surgery, chemotherapy, and hyperfractionated accelerated external radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60(4):1137–43.
DOI: 10.1016/j.ijrobp.2004.05.032.
 33. Kim J.H., Leeper R.D. Treatment of locally advanced thyroid carcinoma with combination doxorubicin and radiation therapy. *Cancer* 1987;60(10):2372–5.
DOI: 10.1002/1097-0142(19871115)60:10<2372::aid-cncr2820601004>3.0.co;2-1.
 34. Mohebbati A., Dilonzo M., Palmer F. et al. Anaplastic thyroid carcinoma: a 25-year single-institution experience. *Ann Surg Oncol* 2014;21(5):1665–70.
DOI: 10.1245/s10434-014-3545-5.
 35. Derbel O., Limem S., Ségura-Ferlay C. et al. Results of combined treatment of anaplastic thyroid carcinoma (ATC). *BMC Cancer* 2011;11:469.
DOI: 10.1186/1471-2407-11-469.
 36. Wallin G., Lundell G., Tennvall J. Anaplastic giant cell thyroid carcinoma. *Scand J Surg* 2004;93(4):272–7.
DOI: 10.1177/145749690409300404.
 37. Smallridge R.C. Approach to the patient with anaplastic thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(8):2566–72.
DOI: 10.1210/jc.2012-1314.
 38. Bhatia A., Rao A., Ang K.K. et al. Anaplastic thyroid cancer: clinical outcomes with conformal radiotherapy. *Head Neck* 2010;32(7):829–36.
DOI: 10.1002/hed.21257.
 39. Sun X.S., Sun S.R., Guevara N. et al. Chemoradiation in anaplastic thyroid carcinomas. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013;86(3):290–301.
DOI: 10.1016/j.critrevonc.2012.10.006.
 40. Grégoire V., Mackie T.R. State of the art on dose prescription, reporting and recording in Intensity-Modulated Radiation Therapy (ICRU report No. 83). *Cancer Radiother* 2011;15(6–7):555–9.
DOI: 10.1016/j.canrad.2011.04.003.
 41. Prescribing, recording, and reporting photon-beam intensity-modulated radiation therapy (IMRT). *J ICRU* 2010;10(1).
DOI: 10.1093/jicru/ndq002. Available at: <https://www.fnkv.cz/soubory/216/icru-83.pdf>.
 42. Sosa J.A., Balkissoon J., Lu S.P. et al. Thyroidectomy followed by fosbretabulin (CA4P) combination regimen appears to suggest improvement in patient survival in anaplastic thyroid cancer. *Surgery* 2012;152(6):1078–87.
DOI: 10.1016/j.surg.2012.08.036.
 43. Swaak-Kragten A.T., de Wilt J.H., Schmitz P.I. et al. Multimodality treatment for anaplastic thyroid carcinoma – treatment outcome in 75 patients. *Radiother Oncol* 2009;92(1):100–4.
DOI: 10.1016/j.radonc.2009.02.016.
 44. Drilon A., Laetsch T.W., Kummar S. et al. Efficacy of larotrectinib in *TRK* fusion-positive cancers in adults and children. *N Engl J Med* 2018;378(8):731–9.
DOI: 10.1056/NEJMoa1714448.
 45. Subbiah V., Kreitman R.J., Wainberg Z.A. et al. Dabrafenib and trametinib treatment in patients with locally advanced or metastatic *BRAF*V600-mutant anaplastic thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2018;36(1):7–13.
DOI: 10.1200/JCO.2017.73.6785.
 46. Higashiyama T., Ito Y., Hirokawa M. et al. Induction chemotherapy with weekly paclitaxel administration for anaplastic thyroid carcinoma. *Thyroid* 2010;20(1):7–14.
DOI: 10.1089/thy.2009.0115.
 47. Ain K.B. Anaplastic thyroid carcinoma: behavior, biology, and therapeutic approaches. *Thyroid* 1998;8(8):715–26.
DOI: 10.1089/thy.1998.8.715.
 48. Ain K.B., Egorin M.J., DeSimone P.A. Treatment of anaplastic thyroid carcinoma with paclitaxel: phase 2 trial using ninety-six-hour infusion. Collaborative Anaplastic Thyroid Cancer Health Intervention Trials (CATCHIT) Group. *Thyroid* 2000;10(7):587–94.
DOI: 10.1089/thy.2000.10.587.
 49. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves dabrafenib plus trametinib for anaplastic thyroid cancer with *BRAF*V600E mutation. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-dabrafenib-plus-trametinib-anaplastic-thyroid-cancer-braf-v600e-mutation>.
 50. Brose M.S., Albert C.M., Waguespack S.G. et al. Activity of larotrectinib in patients with advanced *TRK* fusion thyroid cancer. [88th Annual Meeting of the American Thyroid Association 2018; clinical oral presentation]. Available at: https://www.loxooncology.com/docs/presentations/ATA_2018_larotrectinib.pdf.
 51. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves larotrectinib for solid tumors with *NTRK* gene fusions. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/fda-approves-larotrectinib-solid-tumors-ntrk-gene-fusions-0>.
 52. Ravaud A., de la Fouchardière C., Caron P. et al. A multicenter phase II study of sunitinib in patients with locally advanced or metastatic differentiated, anaplastic or medullary thyroid carcinomas: mature data from the THYSU study. *Eur J Cancer* 2017;76:110–7.
DOI: 10.1016/j.ejca.2017.01.029.
 53. Smallridge R.C., Marlow L.A., Copland J.A. Anaplastic thyroid cancer: molecular pathogenesis and emerging therapies. *Endocr Relat Cancer* 2009;16(1):17–44.
DOI: 10.1677/ERC-08-0154.
 54. Savvides P., Nagaiah G., Lavertu P. et al. Phase II trial of sorafenib in patients with advanced anaplastic carcinoma of the thyroid. *Thyroid* 2013;23(5):600–4.
DOI: 10.1089/thy.2012.0103.
 55. Perri F., Lorenzo G.D., Scarpati G.D., Buonerba C. Anaplastic thyroid carcinoma: a comprehensive review of current and future therapeutic options. *World J Clin Oncol* 2011;2(3):150–7.
DOI: 10.5306/wjco.v2.i3.150.
 56. Deshpande H.A., Gettinger S.N., Sosa J.A. Novel chemotherapy options for advanced thyroid tumors: small molecules offer great hope. *Curr Opin Oncol* 2008;20(1):19–24.
DOI: 10.1097/CCO.0b013e3282f28373.
 57. Mooney C.J., Nagaiah G., Fu P. et al. A phase II trial of fosbretabulin in advanced anaplastic thyroid carcinoma and correlation of baseline serum-soluble intracellular adhesion molecule-1 with outcome. *Thyroid* 2009;19(3):233–40.
DOI: 10.1089/thy.2008.0321.
 58. Ha H.T., Lee J.S., Urba S. et al. A phase II study of imatinib in patients with advanced anaplastic thyroid cancer. *Thyroid* 2010;20(9):975–80.
DOI: 10.1089/thy.2010.0057.
 59. Bible K.C., Suman V.J., Menefee M.E. et al. A multiinstitutional phase 2 trial of pazopanib monotherapy in advanced anaplastic thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(9):3179–84.
DOI: 10.1210/jc.2012-1520.
 60. Antonelli A., Fallahi P., Ulisse S. et al. New targeted therapies for anaplastic thyroid cancer. *Anticancer Agents Med Chem* 2012;12(1):87–93.
DOI: 10.2174/187152012798764732.
 61. Sosa J.A., Elisei R., Jarzab B. et al. Randomized safety and efficacy study of fosbretabulin with paclitaxel/carboplatin against anaplastic thyroid carcinoma. *Thyroid* 2014;24(2):232–40.
DOI: 10.1089/thy.2013.0078.
 62. Foote R.L., Molina J.R., Kasperbauer J.L. et al. Enhanced survival in locoregionally confined anaplastic thyroid carcinoma: a single-institution experience using aggressive multimodal therapy. *Thyroid* 2011;21(1):25–30.
DOI: 10.1089/thy.2010.0220.
 63. Nagaiah G., Hossain A., Mooney C.J. et al. Anaplastic thyroid cancer: a review of epidemiology, pathogenesis, and treatment. *J Oncol* 2011;2011:542358.
DOI: 10.1155/2011/542358.
 64. Siironen P., Hagström J., Mäenpää H.O. et al. Anaplastic and poorly differentiated thyroid carcinoma: therapeutic strategies and treatment outcome of 52 consecutive patients. *Oncology* 2010;79(5–6):400–8.
DOI: 10.1159/000322640.
 65. Brignardello E., Gallo M., Baldi I. et al. Anaplastic thyroid carcinoma: clinical

- outcome of 30 consecutive patients referred to a single institution in the past 5 years. *Eur J Endocrinol* 2007;156(4): 425–30. DOI: 10.1530/EJE-06-0677.
66. Yau T., Lo C.Y., Epstein R.J. et al. Treatment outcomes in anaplastic thyroid carcinoma: survival improvement in young patients with localized disease treated by combination of surgery and radiotherapy. *Ann Surg Oncol* 2008;15(9):2500–5. DOI: 10.1245/s10434-008-0005-0.
 67. Park J.W., Choi S.H., Yoon H.I. et al. Treatment outcomes of radiotherapy for anaplastic thyroid cancer. *Radiat Oncol J* 2018;36(2):103–13. DOI: 10.3857/roj.2018.00045.
 68. Rao S.N., Zafereo M., Dadu R. et al. Patterns of treatment failure in anaplastic thyroid carcinoma. *Thyroid* 2017;27(5):672–81. DOI: 10.1089/thy.2016.0395.
 69. Heron D.E., Karimpour S., Grigsby P.W. Anaplastic thyroid carcinoma: comparison of conventional radiotherapy and hyperfractionation chemoradiotherapy in two groups. *Am J Clin Oncol* 2002;25(5):442–6. DOI: 10.1097/01.COC.0000023060.34146.B3.
 70. Chou A., Fraser S., Toon C.W. et al. A detailed clinicopathologic study of ALK-translocated papillary thyroid carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2015;39(5): 652–9. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000368.
 71. Park G., Kim T.H., Lee H.O. et al. Standard immunohistochemistry efficiently screens for anaplastic lymphoma kinase rearrangements in differentiated thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer* 2015;22(1):55–63. DOI: 10.1530/ERC-14-0467.
 72. Pérot G., Soubeyran I., Ribeiro A. et al. Identification of a recurrent STRN/ALK fusion in thyroid carcinomas. *PLoS One* 2014;9(1):e87170. DOI: 10.1371/journal.pone.0087170.
 73. Kelly L.M., Barila G., Liu P. et al. Identification of the transforming STRN-ALK fusion as a potential therapeutic target in the aggressive forms of thyroid cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014;111(11):4233–8. DOI: 10.1073/pnas.1321937111.
 74. Kunstman J.W., Juhlin C.C., Goh G. et al. Characterization of the mutational landscape of anaplastic thyroid cancer via whole-exome sequencing. *Hum Mol Genet* 2015;24(8):2318–29. DOI: 10.1093/hmg/ddu749.
 75. Rosove M.H., Peddi P.F., Glaspy J.A. *BRAF*V600E inhibition in anaplastic thyroid cancer. *N Engl J Med* 2013;368(7):684–5. DOI: 10.1056/NEJMc1215697.
 76. Takano T., Ito Y., Hirokawa M. et al. *BRAF*V600E mutation in anaplastic thyroid carcinomas and their accompanying differentiated carcinomas. *Br J Cancer* 2007;96(10):1549–53. DOI: 10.1038/sj.bjc.6603764.

Благодарность. Авторы благодарят лабораторию UNIM за выполнение гистологического исследования, лабораторию Laboratories De Genie за выполнение молекулярно-генетического исследования и обе эти лаборатории — за помощь в подготовке иллюстраций к статье.

Acknowledgement. The authors thank the UNIM laboratory for performing histological examinations, 'Laboratories De Genie' for performing molecular genetic testing, and both laboratories for their assistance in preparing pictures for the article.

Вклад авторов

А.Л. Пылев: разработка дизайна исследования;

А.А. Жандарова, В.А. Лисовой: получение данных для анализа, проведение системной терапии;

К.С. Петров: диагностика заболевания, написание текста статьи

Д.С. Романов: проведение лучевой терапии, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;

С.В. Голуб: проведение лучевой терапии, обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

A.L. Pylev: developing the research design;

A.A. Zhandarova, V.A. Lisovoy: obtaining data for analysis, systemic therapy;

K.S. Petrov: diagnosis of the disease, article writing;

D.S. Romanov: radiation treatment, reviewing of publications of the article's theme, article writing;

S.V. Golub: radiation treatment, reviewing of publications of the article's theme.

ORCID авторов/ORCID of authors

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

К.С. Петров/K.S. Petrov: <https://orcid.org/0000-0002-0997-7825>

В.А. Лисовой/V.A. Lisovoy: <https://orcid.org/0000-0002-0384-0596>

С.В. Голуб/S.V. Golub: <https://orcid.org/0000-0002-6171-5128>

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: 14.01.2020. **Принята к публикации:** 06.03.2020.

Article submitted: 14.01.2020. **Accepted for publication:** 06.03.2020.

Результаты лечения пациентов с рецидивами плоскоклеточного рака головы и шеи в Челябинском областном клиническом центре онкологии и ядерной медицины в 2012–2016 гг.

Р.Ю. Карабут¹, А.В. Важенин^{1,2}, Е.Я. Мозерова^{1,2}, Т.М. Шарабура³, М.М. Сарычева^{1,2},
А.О. Гузь¹, А.С. Захаров¹

¹ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины»;

Россия, 454087 Челябинск, ул. Блюхера, 42;

²ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России;

Россия, 454092 Челябинск, ул. Воровского, 64;

³ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)»; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68а

Контакты: Радмила Юрьевна Карабут radmila_karabut@list.ru

Введение. В настоящее время отсутствуют методы лечения рецидивов плоскоклеточного рака головы и шеи, достоверно увеличивающие общую выживаемость (ОВ) пациентов, что обуславливает актуальность данной проблемы.

Цель исследования — анализ результатов лечения пациентов с рецидивами плоскоклеточного рака головы и шеи, оценка влияния факторов риска рецидива и различных вариантов лечения рецидива на показатели ОВ.

Материалы и методы. Проанализированы данные 182 больных с рецидивами плоскоклеточного рака гортани, полости рта и языка, находившихся на лечении в Челябинском областном клиническом центре онкологии и ядерной медицины в период с 2012 по 2016 г. В 1-ю группу вошли 66 пациентов, подвергшихся хирургическому лечению, во 2-ю — 25 пациентов, прошедших курс повторной лучевой терапии, в 3-ю — 46 пациентов, у которых проведена полихимиотерапия, в 4-ю — 9 пациентов, лечение которых было комбинированным, в 5-ю — 36 пациентов, которым специальное лечение не было назначено ввиду низкого индекса Karnofsky (<70 %).

Результаты. ОВ после специального лечения оказалась статистически значимо выше, чем после симптоматической терапии. Медианы ОВ пациентов, проходивших специальное лечение и не проходивших его, составили соответственно 40 и 18 мес. При оценке зависимости ОВ от факторов риска рецидива выявлена тенденция к увеличению ОВ у пациентов с отсутствием факторов риска. Наиболее высокие показатели ОВ зарегистрированы после хирургического лечения. После комбинированного лечения и лучевой терапии показатели ОВ оказались сопоставимыми. Наиболее низкая ОВ наблюдалась после химиотерапии — 21 мес.

Заключение. Хирургическое вмешательство — оптимальный метод лечения рецидивов плоскоклеточного рака головы и шеи при условии их резектабельности. При невозможности хирургического лечения ни один другой метод достоверно не увеличивает ОВ. При удовлетворительном общем статусе пациента возможно провести повторное облучение или полихимиотерапию. Комбинированному лечению рецидива может быть подвергнута ограниченная категория больных.

Ключевые слова: рецидив плоскоклеточного рака головы и шеи, повторное облучение, химиотерапия, хирургическое лечение, выживаемость

Для цитирования: Карабут Р.Ю., Важенин А.В., Мозерова Е.Я. и др. Результаты лечения пациентов с рецидивами плоскоклеточного рака головы и шеи в Челябинском областном клиническом центре онкологии и ядерной медицины в 2012–2016 гг. Опухоли головы и шеи 2020;10(1):20–8.

DOI: 10.17650/2222-1468-2020-10-1-20-28



Recurrent squamous cell carcinoma of head and neck: results of treatment in the Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine in 2012–2016

R. Yu. Karabut¹, A. V. Vazhenin^{1,2}, E. Y. Mozerova^{1,2}, T. M. Sharabura³, M. M. Sarycheva^{1,2}, A. O. Guzy¹, A. S. Zakharov¹

¹Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine; 42 Bluchera St., Chelyabinsk 454087, Russia;

²South Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia; 64 Vorovskogo St., Chelyabinsk 454092, Russia;

³Saint-Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialised Types of Medical Care (Oncological); 68a Leningradskaya St., Pesochny Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia

Introduction. There is no treatment for recurrence of head and neck squamous cell carcinoma, which significantly increases the overall survival (OS) of patients.

The study objective is to analyze the results of treatment of patients with recurrences of squamous cell carcinoma of the head and neck and to assess the impact of risk factors for relapse, as well as different treatment options for relapse on OS.

Materials and methods. In the period from 2012 to 2016, 182 patients with relapses of squamous cell carcinoma of the larynx, oral cavity and tongue received treatment in the Chelyabinsk regional clinical center of Oncology and nuclear medicine. The group 1 included 66 patients with resectable relapse who were operated. The group 2 consisted of 25 patients who received a course of radiation therapy. The group 3 consisted of 46 patients who underwent chemotherapeutic treatment of relapse. The group 4 was represented by combined treatment (surgery + radiation therapy), this group included 9 people. The group 5 consisted of those of patients who were not specifically treated for relapse because of the low Karnofsky index in patients (<70 %).

Results. OS among patients who received special treatment was significantly higher compared with the group of symptomatic therapy. The median OS in the special treatment group was 40 months, and without it — 18 months. Comparing all types for treating relapse, the highest rates of OS were in the surgical treatment group. OS rates in combined therapy group and radiotherapy group were comparable rate in the radiotherapy. The lowest OS rate was after chemotherapy (only 21 months).

Conclusion. Surgery is the optimal method for treating recurrent squamous cell carcinoma of head and neck, if it is resectable. If surgical treatment is not possible, no other method significantly increases the OS. If the overall status of the patient is normal, re-radiation or polychemotherapy may be performed. A limited category of patients can be subjected to combined treatment for relapse.

Key words: recurrence of squamous cell cancer of head and neck, re-irradiation, chemotherapy, surgery, overall survival

For citation: Karabut R. Yu., Vazhenin A. V., Mozerova E. Y. et al. Recurrent squamous cell carcinoma of head and neck: results of treatment in the Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine in 2012–2016. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2020;10(1):20–8. (In Russ.).

Введение

Больные с рецидивами плоскоклеточного рака головы и шеи — достаточно сложная для лечения группа ввиду того, что к моменту постановки диагноза рецидива весь арсенал лечебных методов уже использован [1]. При резектабельности рецидива рекомендуется хирургическое лечение, однако зачастую результаты лечения остаются неудовлетворительными из-за сложности получения чистого края резекции и изменения топографо-анатомических взаимоотношений между рецидивной опухолью и нормальными тканями, а также дефицита тканей для выполнения пластики [2]. Все это снижает радикальность лечения и выживаемость пациентов. В случае нерезектабельности рецидива проводят паллиативную химиотерапию либо повторное облучение. Комбинация системной и лучевой терапии увеличивает медиану общей выживаемости (ОВ) с 10 до 14 %, однако сопровождается высокой токсичностью [3, 4].

При использовании химиотерапии в лечении рецидивов медиана ОВ остается достаточно низкой, от 5 до 8 мес, при неудовлетворительной переносимости лечения [5, 6].

Возможности повторного облучения ограничены в связи с возникновением в тканях изменений в результате предшествующей лучевой терапии, а также в связи с особенностями подведения дозы к критическим структурам [7, 8]. При сохранении высокой частоты возникновения рецидивов (>60 %) в течение 2 лет после лучевой либо химиолучевой терапии [9, 10], трудно оценить роль системной терапии в лечении рецидивов плоскоклеточного рака головы и шеи. Ее применение может стать для пациентов с рецидивами шансом на продление жизни, однако ввиду высокой

токсичности данного лечения его исход остается неясным у этой категории больных.

Цель исследования — анализ результатов лечения пациентов с рецидивами плоскоклеточного рака головы и шеи, оценка влияния факторов риска рецидива и различных вариантов лечения рецидива на показатели ОВ.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ результатов лечения 182 пациентов с рецидивами плоскоклеточного рака головы и шеи в период с 2012 по 2016 г. на базе Челябинского центра онкологии и ядерной медицины. Средний возраст пациентов составил $57,0 \pm 8,4$ года.

Пациенты были разделены на 5 групп в зависимости от способа лечения рецидива: в 1-ю группу были включены 66 (36,2 %) пациентов, перенесших хирургическое лечение рецидивной опухоли, во 2-ю группу — 25 (13,7 %) пациентов, у которых проведено повторное облучение, в 3-ю группу — 49 (27 %) пациентов, которые прошли химиотерапию; в 4-ю группу — 9 (5 %) пациентов, лечение которых было комбинированным, в 5-ю группу — 33 (18,1 %) пациента, которым не было назначено специальное лечение (табл. 1).

Во всех группах преобладали пациенты с локальными рецидивами. Рецидивы в лимфатических узлах наблюдались наиболее часто в 3-й группе. Локорегионарные рецидивы с наибольшей частотой встречались в 4-й группе (табл. 2).

Преобладали пациенты с местно-распространенным процессом; пациенты с I и II стадиями превалировали в группе хирургического лечения (табл. 3). В 60 % случаев распространенность первичной опухоли соответствовала III или IV стадии.

Таблица 1. Характеристика пациентов с рецидивами плоскоклеточного рака головы и шеи в зависимости от метода лечения рецидивов

Table 1. Characteristics of patients with relapses of squamous cell carcinoma of the head and neck depending on relapses treatment

Характеристика Characteristic	1-я группа (n = 66) Group 1 (n = 66)		2-я группа (n = 25) Group 2 (n = 25)		3-я группа (n = 49) Group 3 (n = 49)		4-я группа (n = 9) Group 4 (n = 9)		5-я группа (n = 33) Group 5 (n = 33)	
	абс. abs.	%	абс. abs.	%	абс. abs.	%	абс. abs.	%	абс. abs.	%
Пол: Sex:										
женщины female	12	18,2	8	32,0	9	19,6	2	22,2	4	11,1
мужчины male	54	81,8	17	68,0	40	80,4	7	77,8	29	88,9
Возраст: Age:										
<70 лет <70 years old	42	63,6	12	48,0	34	73,9	6	66,6	12	33,3
≥70 лет ≥70 years old	24	36,4	13	52,0	15	26,1	3	33,4	21	66,7
Рецидив: Relapse:										
ранний (<12 мес) early (<12 months)	41	62,1	14	56,0	38	82,6	4	44,4	21	58,3
поздний (≥12 мес) late (≥12 months)	25	37,9	11	44,0	11	17,4	5	66,6	12	41,7

Таблица 2. Распределение пациентов с рецидивами плоскоклеточного рака головы и шеи в зависимости от вида рецидива и метода его лечения

Table 2. Distribution of patients with relapses of squamous cell carcinoma of the head and neck depending on relapse type and treatment

Рецидив Relapse	1-я группа (n = 66) Group 1 (n = 66)		2-я группа (n = 25) Group 2 (n = 25)		3-я группа (n = 49) Group 3 (n = 49)		4-я группа (n = 9) Group 4 (n = 9)		5-я группа (n = 33) Group 5 (n = 33)	
	абс. abs.	%	абс. abs.	%	абс. abs.	%	абс. abs.	%	абс. abs.	%
Локальный Local	40	60,6	16	64,0	29	59,2	4	44,4	20	60,6
В лимфатических узлах In lymph nodes	15	22,7	5	20,0	16	35,6	2	22,2	11	33,3
Локорегионарный Locoregional	11	16,7	4	16,0	4	8,2	3	33,4	2	6,1

В наше исследование вошли пациенты с подтвержденным по данным магнитно-резонансной или мульти-спиральной компьютерной томографии, гистологически верифицированным рецидивом плоскоклеточного рака головы и шеи. Рецидивные опухоли в основном располагались в гортани; рецидивы в области слизистой оболочки дна полости рта и языка встречались реже (табл. 4).

В зависимости от наличия факторов риска рецидива все пациенты были разделены на 2 группы (табл. 5).

После проведения лучевой/химиолучевой терапии оценивали степень лечебного патоморфоза опухоли по шкале, разработанной Г.А. Лавниковой и основанной на учете изменений общей структуры опухоли на тканевом (соотношение строма/паренхима,

структурная атипия) и клеточном уровнях [11, 12]. Патоморфоз I степени (слабый) был зарегистрирован у 11 человек, II степени — у 13, III степени — у 7, IV степени (полный) — у 2. Установлено также, что при радиомодификации патоморфоз был более выраженным.

Хирургическое вмешательство проводилось в случае локального рецидива — на первичном очаге (в большинстве случаев оно было органосохраняющим), в случае регионарного рецидива — на регионарных лимфатических узлах (селективная шейная лимфаденэктомия на тех или иных уровнях в зависимости от клинической ситуации, в том числе операция Крайла). При локорегионарных рецидивах хирургическое лечение было выполнено в разном объеме.

Таблица 3. Распределение пациентов с рецидивами плоскоклеточного рака головы и шеи в зависимости от стадии первичной опухоли и метода лечения рецидива

Table 3. Distribution of patients with relapses of squamous cell carcinoma of the head and neck depending on primary tumor stage and relapse treatment

Стадия первичной опухоли Primary tumor localization	1-я группа (n = 66) Group 1 (n = 66)		2-я группа (n = 25) Group 2 (n = 25)		3-я группа (n = 49) Group 3 (n = 49)		4-я группа (n = 9) Group 4 (n = 9)		5-я группа (n = 33) Group 5 (n = 33)	
	абс. abs.	%	абс. abs.	%	абс. abs.	%	абс. abs.	%	абс. abs.	%
I	17	25,7	5	20	0	0	0	0	0	0
II	19	28,7	7	28	2	4,3	0	0	0	0
III	21	31,8	6	24	12	26	4	44,4	3	8,3
IV	9	13,8	7	28	39	69,7	5	55,6	26	91,7

Таблица 4. Распределение пациентов с рецидивами плоскоклеточного рака головы и шеи в зависимости от локализации рецидива и метода его лечения

Table 4. Distribution of patients with relapses of squamous cell carcinoma of the head and neck depending on relapse localization and treatment

Локализация рецидива Relapse localization	1-я группа (n = 66) Group 1 (n = 66)		2-я группа (n = 25) Group 2 (n = 25)		3-я группа (n = 49) Group 3 (n = 49)		4-я группа (n = 9) Group 4 (n = 9)		5-я группа (n = 33) Group 5 (n = 33)	
	абс. abs.	%	абс. abs.	%	абс. abs.	%	абс. abs.	%	абс. abs.	%
Гортань Larynx	51	77,3	21	84	18	39,1	5	55,6	30	83,3
Дно полости рта Oral cavity bottom	14	21,2	3	12	16	34,7	2	22,2	5	13,8
Язык Tongue	1	1,5	1	15	12	26,2	2	22,2	1	2,9

Таблица 5. Распределение пациентов с рецидивами плоскоклеточного рака головы и шеи в зависимости от наличия факторов риска рецидива и метода лечения рецидива

Table 5. Distribution of patients with relapses of squamous cell carcinoma of the head and neck depending on risk factors for relapse and its treatment

Факторы риска Risk factors	1-я группа (n = 66) Group 1 (n = 66)		2-я группа (n = 25) Group 2 (n = 25)		3-я группа (n = 49) Group 3 (n = 49)		4-я группа (n = 9) Group 4 (n = 9)		5-я группа (n = 33) Group 5 (n = 33)	
	абс. abs.	%	абс. abs.	%	абс. abs.	%	абс. abs.	%	абс. abs.	%
Имеются Yes	21	31,8	14	56,0	31	67,3	6	66,6	7	19,4
Отсутствуют No	45	68,2	11	44,0	15	32,7	3	33,4	29	80,6

Повторная лучевая терапия осуществлялась на аппарате Theratron Equinox (Best Theratronics, Канада) в стандартном режиме фракционирования с суммарной очаговой дозой (СОД) от 40 до 60 Гр. В объем облучения включали рецидивную опухоль и зону субклинического распространения, в некоторых случаях — регионарные лимфатические узлы. При наличии факторов риска рецидива, таких как распространение первичной опухоли, соответствующее сТ3—4, пораже-

ние регионарных лимфатических узлов (N2), распространение за пределы лимфатического узла, периневральная (ПНИ) и периваскулярная (ПВИ) инвазия, была проведена радиомодификация: у 12 пациентов — цисплатином в дозе 100 мг/м² в 1-й и 22-й дни лучевой терапии, у 4 пациентов — цетуксимабом в дозе 400 мг/м². Введение цисплатина сопровождалось усилением токсичности лечения: только 2 из 12 пациентов получили препарат дважды. При введении цетуксимаба в 2 случаях

развилась ладонно-подошвенная эритродизестезия II степени по CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events, общие критерии оценки тяжести побочных эффектов) и дерматит II степени по классификации RTOG (Radiation Therapy Oncology Group, Группа по изучению радиотерапии в онкологии).

При использовании химиотерапии в качестве метода лечения рецидива комбинацию цисплатина и фторурацила получили 29 пациентов, паклитаксел — 8, метотрексат — 8, фторурацил — 4. Те пациенты, общее состояние которых по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group, Восточная объединенная онкологическая группа) оценивалось более чем в 2 балла, прошли химиотерапию в монорежиме.

В 4-й группе 9 пациентов после стандартного хирургического лечения прошли курс лучевой терапии ввиду наличия факторов риска рецидива, таких как наличие признаков опухоли в крае резекции, экстракапсулярное распространение, инфильтрация опухоли >1 см, T3–4, лимфатические узлы диаметром >3 см [13, 14]. У 2 пациентов выявлен близкий край резекции, у 1 — положительный край резекции. Решение провести послеоперационный курс лучевой терапии вместо повторной резекции было обусловлено невозможностью обеспечить чистый край резекции ввиду анатомических особенностей, а также высоким риском повторной операции у данных пациентов. У оставшихся 6 человек показанием к проведению послеоперационного курса явились: поражение регионарных лимфатических узлов, соответствующее N2 или N3, ПНИ или лимфоваскулярная инвазия, наличие метастазов в лимфатических узлах IV или V уровней [15].

Специальное лечение не проводилось в большинстве случаев по причине тяжелого общего состояния пациентов (≥ 2 балла по шкале ECOG). У 8 из 33 пациентов был генерализованный процесс с отдаленными метастазами, у 4 — сопутствующая патология в стадии декомпенсации, 4 пациента не получили лечения по причине пожилого возраста (>75 лет), 4 пациента отказались от специального лечения, 3 пациента с первично-множественным процессом умерли от второго злокачественного заболевания до начала специального лечения рецидива, 1 пациент скончался от кровотечения из сосудов рецидивной опухоли, 1 — от инфекционных осложнений (аспирационной пневмонии с тяжелым течением).

Побочные эффекты оценивали в соответствии с 4-й версией CTCAE [16], по шкале острых лучевых повреждений RTOG и шкале поздних лучевых повреждений, предложенной RTOG совместно с EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Европейская организация по изучению и лечению рака) [17].

Определяли медиану ОВ, а также 1, 3, 5-летнюю выживаемость в зависимости от использованного

метода лечения рецидива. Статистическая обработка данных осуществлялась в программе Statistica v. 23.

Результаты

Медиана ОВ у всех пациентов с рецидивами плоскоклеточного рака головы и шеи составила 40 мес, 1-летняя ОВ — 93 %; 3-летняя — 51,7 %; 5-летняя — 22,1 %. Средний срок возникновения рецидива после первичного лечения составил 8,6 мес.

Наиболее высокие показатели ОВ оказались в группе хирургического лечения (см. рисунок). При комбинированном лечении и лучевой терапии ОВ оказалась сопоставимой, но 3-летняя выживаемость в группе лучевой терапии была более высокой. Самые низкие показатели ОВ зарегистрированы после химиотерапии — 21 мес. Уровень 3-летней ОВ после лучевой терапии, химиотерапии, хирургического и комбинированного лечения рецидива составил соответственно 35,7; 23,1; 72,3 и 22,0 % (различия статистически значимы, $p < 0,05$) (табл. 6).

Таким образом, при оценке ОВ в зависимости от метода лечения можно сделать следующий вывод: операция должна быть стандартным методом лечения рецидива любой локализации при его резектабельности, поскольку достоверно увеличивает ОВ и 3-летнюю выживаемость. В случае нерезектабельного рецидива возможно повторное облучение. В остальных случаях может быть проведена системная терапия.

Доля пациентов, у которых в результате повторной лучевой терапии рецидива и лучевой терапии с радиомодификацией у пациентов развились токсические

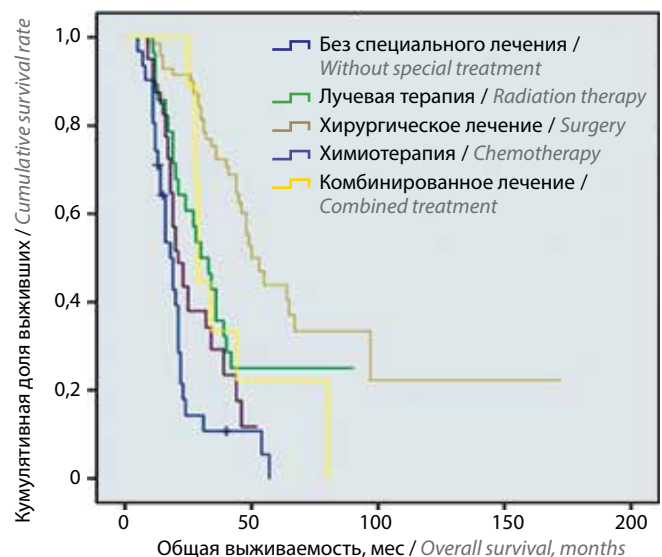


Рис. 1. Кривые Каплана–Майера, отражающие общую выживаемость пациентов с рецидивами плоскоклеточного рака головы и шеи (в зависимости от вида лечения рецидива)

Fig. 1. Kaplan–Meier curves showing overall survival of patients with relapses of squamous cell carcinoma of the head and neck (depending on type of relapse treatment)

Таблица 6. Показатели выживаемости пациентов с рецидивами плоскоклеточного рака головы и шеи в зависимости от метода лечения рецидива
Table 6. Survival rates for patients with relapses of squamous cell carcinoma of the head and neck depending on relapse treatment

Лечение Treatment	Общая выживаемость (кумулятивная доля выживших), % Overall survival rate, %			Медиана выживаемости, мес Median survival, months	
	1-летняя 1-year	2-летняя 2-year	3-летняя 3-year	метод-специфичной method-specific	общей overall
Лучевая терапия Radiation therapy	89,3	60,7	35,7	23	30
Химиотерапия Chemotherapy	85	43,4	23,1	18	21
Хирургическое лечение Surgery	95,3	87,1	72,3	38	53
Комбинированное лечение Combined treatment	93,2	88	72,3	22	29
Без специального лечения Without special treatment	64,1	14,3	5,4	18	18

эффекты II и IV степени, составила 72 %. Необходимо отметить, что частота токсических эффектов III степени росла при увеличении СОД. При СОД <60 Гр частота как острых, так и поздних лучевых осложнений была ниже, чем при СОД >60 Гр. Из 9 пациентов, у которых была использована радиомодификация, у 2 на момент обследования присутствовала дисфагия II степени, что связано с фиброзными изменениями стенки пищевода, у 1 пациента сформировался участок некроза подкожно-жировой клетчатки в поле облучения, что потребовало хирургического лечения. Наиболее частыми поздними лучевыми осложнениями были отек и перихондрит гортани.

При проведении химиотерапии токсические эффекты II и III степени по СТСАЕ наблюдались у 28 (57 %) из 49 пациентов. Токсичность IV степени не зарегистрирована ни у одного пациента.

При оценке ОВ в зависимости от локализации рецидивной опухоли установлено, что ОВ была наибольшей при локализации рецидива в гортани. При расположении рецидива в языке ОВ составила 29 мес, в области дна полости рта — 33 мес, в гортани — 49 мес.

При раннем рецидиве ОВ составила 27 мес, при позднем — 64 мес. При наличии таких факторов, как экстракапсулярное распространение, T4, N3, ПНИ + ПВИ, инвазия в сосуды, ОВ составила 24 мес. Среди пациентов, у которых вышеперечисленные факторы отсутствовали, ОВ составила 40 мес.

Генерализация опухолевого процесса в течение 6 мес произошла в группе хирургического лечения — у 3 из 66 пациентов, в группе лучевой терапии — у 4 из 25, в группе химиотерапии — у 6 из 49, в группе комбинированного лечения — у 1 из 9, в группе без специального лечения — у 8 из 33. Наиболее часто отдаленные

метастазы появлялись в легких и печени, реже — в костях и головном мозге.

Обсуждение

Выживаемость пациентов, подвергшихся специальному лечению рецидива, статистически значимо превышает выживаемость пациентов, не проходивших специальное лечение. Такое лечение рецидива должно проводиться с учетом возраста, общего состояния пациента, тяжести сопутствующей патологии. Важной проблемой является дифференциальная диагностика неизлеченной первичной опухоли и истинного рецидива после лучевой или химиолучевой терапии. Необходимо рутинное использование методов визуализации (магнитно-резонансной, компьютерной, позитронной эмиссионной томографии), поскольку они не только дают более полное представление об истинной распространенности рецидива, но и помогают оценить эффективность терапии, полноту ответа опухоли на лечение. Считаем необходимым отметить, что при диагностике рецидива важно обращать внимание на особенности локального статуса после окончания курса лучевой терапии, а именно выраженность резорбции первичной опухоли и/или регионарных лимфатических узлов, оценивать состояние регионарного лимфатического коллектора. При планировании специального лечения рецидива необходимо учитывать факторы риска его возникновения. Среди пациентов с рецидивами можно выделить группу высокого риска с комбинацией таких факторов, как экстракапсулярное распространение, T4, N3, ПНИ + ПВИ, и группу низкого риска с отсутствием этих факторов. Пациенты с наличием 1–3 факторов высокого риска могут быть отнесены к группе промежуточного прогноза. Очевидно,

что кандидатами для более интенсивного лечения ввиду благоприятного прогноза заболевания будут пациенты с низким риском: при резектабельности рецидива у них возможно проведение операции, при нерезектабельности — химиолучевое лечение. В группе высокого риска при резектабельности рецидива необходимо комбинированное лечение, поскольку наличие таких факторов, как экстракапсулярное распространение, T4, N3, ПНИ + ПВИ, является показанием к проведению послеоперационной лучевой терапии. Однако такое лечение снижает ОВ из-за своей высокой токсичности. При нерезектабельности рецидива у пациентов с высоким риском рекомендована паллиативная химиотерапия либо симптоматическое лечение. В группе промежуточного риска методы лечения следует подбирать индивидуально с учетом особенностей клинической ситуации. В нашем исследовании при планировании лечения основными факторами, влияющими на выбор тактики, были резектабельность рецидива, общее состояние пациента и выраженность сопутствующей патологии.

Важный фактор, влияющий на ОВ при рецидивах, — стадия рецидивной опухоли по системе TNM. По некоторым данным, при местно-распространенном рецидиве медиана ОВ может составлять от 18 до 29 мес [18]. В условиях Челябинского областного клинического центра онкологии и ядерной медицины стадию рецидивной опухоли не определяли, что не позволяет нам оценить влияние этого показателя на ОВ в нашей выборке пациентов.

Рецидивы, возникшие раньше, чем через 12 мес после лечения первичной опухоли, ассоциированы с более низкой ОВ, чем рецидивы, возникшие в более поздние сроки [19]. В нашем исследовании большинство рецидивов развилось в течение 12 мес после лечения. На наш взгляд, это связано с биологическими характеристиками, локализацией рецидивных опухолей, а также с особенностями лечения. Например, при комбинированном лечении рецидива в ходе этапа лучевой терапии отсутствие маркировки зон риска рецидива как в ложе опухоли, так и в зоне регионарного метастазирования обуславливает недифференцированное подведение предписанной дозы. Говоря о комбинированном лечении, следует отметить, что повторная химиолучевая терапия в адъювантном режиме повышает безрецидивную выживаемость, но не ОВ.

Патоморфоз после лучевой или химиолучевой терапии в большинстве случаев умеренный. Для более

объективной оценки патоморфоза как фактора, влияющего на ОВ, необходимо большее число пациентов.

Обращает на себя внимание высокая токсичность при повторном облучении рецидивов головы и шеи. При наличии в анамнезе лучевой терапии предпочтительно использовать системную терапию. При повторном облучении следует отдать предпочтение 3D-конформной либо стереотаксической лучевой терапии, которые характеризуются более щадящим способом подведения дозы к рецидивной опухоли.

Различия в ОВ при сравнении методов лечения рецидива обусловлены применением различных методов лечения рецидива, а также контингентом больных, подходящим для каждого вида лечения. Медиана ОВ после химиотерапии, по результатам рандомизированных исследований, остается неудовлетворительно низкой — в пределах 5–8 мес [20]. По полученным нами данным, медиана ОВ пациентов, прошедших химиотерапию, составила 21 мес. Это связано с тем, что в наше исследование были включены пациенты с I и II стадиями опухолевого процесса. Медиана ОВ при комбинированном лечении оказалась сопоставимой с показателями ОВ после лучевой терапии. Комбинированное лечение рецидива может быть проведено у очень узкой категории больных и требует внимательного отбора пациентов в связи с большей токсичностью. В группу комбинированного лечения также были включены пациенты, на которых воздействует большее количество неблагоприятных факторов, требующих проведения послеоперационной лучевой терапии.

Заключение

Хирургическое удаление рецидивной опухоли — стандартный метод лечения рецидива любой локализации при его резектабельности, позволяющий достоверно увеличить ОВ и 3-летнюю выживаемость. Комбинированное лечение рецидива показано очень узкой категории пациентов и требует тщательного их отбора в связи с большей токсичностью. В случае нерезектабельного рецидива при планировании повторного облучения следует учитывать наличие в анамнезе предшествующей лучевой терапии. Если таковая проведена, то следует в дальнейшем отдать предпочтение 3D-конформной или стереотаксической лучевой терапии. В остальных случаях может быть назначена системная терапия до прогрессирования опухоли либо развития непереносимых побочных эффектов. При общем статусе пациента, оцененном в 3 балла по шкале ECOG, осуществима только симптоматическая терапия.

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

- Chang J.H., Wu C.C., Yuan K.S.P. et al. Locoregionally recurrent head and neck squamous cell carcinoma: incidence, survival, prognostic factors, and treatment outcomes. *Oncotarget* 2017;8(33): 55600–12. DOI: 10.18632/oncotarget.16340.
- Banaszewski J., Pabiszczak M., Balcerowiak A. et al. Primary surgical treatment *versus* salvage surgery: results of free flap reconstruction performed in 100 patients with oropharyngeal cancer. *Surg Oncol* 2019;28:174–9. DOI: 10.1016/j.suronc.2018.12.005.
- Argiris A., Harrington K.J., Tahara M. et al. Evidence-based treatment options in recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Front Oncol* 2017;7:72. DOI: 10.3389/fonc.2017.00072.
- Dornoff N., Weiß C., Rödel F et al. Re-irradiation with cetuximab or cisplatin-based chemotherapy for recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *Strahlenther Onkol* 2015;191(8):656–64. DOI: 10.1007/s00066-015-0854-y.
- Surmeli Z.G., Ozveren A., Arslan C. et al. Biweekly cetuximab in combination with platinum and 5-fluorouracil in metastatic head and neck carcinoma. *Indian J cancer* 2019;56(1):4–8. DOI: 10.4103/ijc.IJC_355_18.
- Muratori L., La Salvia A., Gorzegno G. et al. Long-term disease control in a metastatic squamous cell carcinoma of the oral cavity treated with maintenance metronomic capecitabine. *J Oncol Pharm Pract* 2019;2020:26(1):240–3. DOI: 10.1177/1078155219845433.
- Von der Grün J., Köhn J., Loutfi-Krauss B. et al. Second infield re-irradiation with a resulting cumulative equivalent dose (EQD2_{max}) of >180 Gy for patients with recurrent head and neck cancer. *Head Neck* 2019;41(4):E48–54. DOI: 10.1002/hed.25428.
- Kasperts N., Slotman B.J., Leemans C.R. et al. Results of postoperative reirradiation for recurrent or second primary head and neck carcinoma. *Cancer* 2006;106(7): 1536–47. DOI: 10.1002/cncr.21768.
- Pignon J.P., le Maître A., Maillard E. et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol* 2009;92(1):4–14. DOI: 10.1016/j.radonc.2009.04.014.
- Corvò R. Evidence-based radiation oncology in head and neck squamous cell carcinoma. *Radiother Oncol* 2007;85(1):156–70. DOI: 10.1016/j.radonc.2007.04.002.
- Лавникова Г.А., Гош Т.Е., Тала-лаева А.В. Гистологический метод количественной оценки степени луче-вого повреждения опухоли. *Медицин-ская радиология* 1978;23(3):6–9. [Lavnikova G.A., Gosh T.E., Talalaeva A.V. Histological method of quantitative assessment of the degree of tumor radiation injury. *Meditinskaya radiologiya = Medical Radiology* 1978;23(3):6–9. (In Russ.)].
- Лавникова Г.А. Гистологический метод количественной оценки терапевтиче-ского повреждения опухоли. М., 1979. 13 с. [Lavnikova G.A. Histological method for the quantitative evaluation of the therapeutic lesion of tumor. Moscow, 1979. 13 p. (In Russ.)].
- Steven K.R. Jr, Britsch A., Moss W.T. et al. High-dose reirradiation of head and neck cancer with curative intent. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;29(4):687–98. DOI: 10.1016/0360-3016(94)90555-x.
- Tanvetyanon T., Padhya T., McCaffrey J. et al. Prognostic factors for survival after salvage reirradiation of head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(12):1983–91. DOI: 10.1200/JCO.2008.20.0691.
- Kasperts N., Slotman B.J., Leemans C.R. et al. Results of postoperative reirradiation for recurrent or second primary head and neck carcinoma. *Cancer* 2006;106(7): 1536–47. DOI: 10.1002/cncr.21768.
- Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 4.0. Published date: May 28, 2009. Available at: https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03/Archive/CTCAE_4.0_2009-05-29_QuickReference_8.5x11.pdf.
- RTOG/EORTC Late Radiation Morbidity Scoring Schema. Available at: <https://www.rtog.org/researchassociates/adverseeventreporting/rtogetclateradiati onmorbidityscoringschema.aspx>.
- Fisher M.D., Fernandes A.W., Olufade T.O. et al. Effectiveness outcomes in patients with recurrent or refractory head and neck cancers: retrospective analysis of data from a community oncology database. *Clin Ther* 2018;40(9):1522–37. DOI: 10.1016/j.clinthera.2018.07.016.
- Задеренко И.А., Алиева С.Б., Дробышев А.Ю., Азизян Р.И. Рециди-вы рака слизистой оболочки полости рта и ротоглотки: клиника, диагности-ка, лечение. *Клиницист* 2013;(1):48–54. [Zaderenko I.A., Aliyeva S.B., Drobyshev A.Yu., Azizyan R.I. Recurrent oral and oropharyngeal cancer: clinical picture, diagnosis, and treatment. *Klinitsist = The Clinician* 2013;(1):48–54. (In Russ.)].
- Forastiere A.A., Metch B., Schuller D.E. et al. Randomized comparison of cisplatin plus fluorouracil and carboplatin plus fluorouracil *versus* methotrexate in advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck: a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1992;10(8):1245–51. DOI: 10.1200/JCO.1992.10.8.1245.

Вклад авторов

Р.Ю. Карабут: разработка дизайна исследования, анализ первичной медицинской документации пациентов, статистическая обработка полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
 А.В. Важенин: разработка дизайна исследования, научное руководство исследованием;
 Е.Я. Мозерова: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи;
 Т.М. Шарабура: проведение лучевой терапии;
 М.М. Сарычева: обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа;
 А.О. Гузь, А.С. Захаров: проведение операций.

Authors' contributions

R.Yu. Karabut: developing the research design, analysis of primary medical records of patients, statistical analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme, article writing;
 A.V. Vazhenin: scientific supervision;
 E.Y. Mozerova: developing the research design, reviewing of publications of the article's theme;
 T.M. Sharabura: radiotherapy;
 M.M. Sarycheva: reviewing of publications of the article's theme, obtaining data for analysis;
 A.O. Guz, A.S. Zakharov: surgical treatment.

ORCID авторов/ORCID of authors

Р.Ю. Карабут/R.Yu. Karabut: <https://orcid.org/0000-0002-6651-8115>

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

Е.Я. Мозерова/E.Y. Mozerova: <https://orcid.org/0000-0001-5269-7450>

Т.М. Шарабура/T.M. Sharabura: <https://orcid.org/0000-0001-6562-9422>

М.М. Сарычева/M.M. Sarycheva: <https://orcid.org/0000-0002-0284-275X>

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

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: 08.02.2020. **Принята к публикации:** 12.03.2020.

Article submitted: 08.02.2020. **Accepted for publication:** 12.03.2020.

Эндоскопический трансфеноидальный доступ в диагностике и лечении гермином хиазмально-селлярной области

М.А. Кутин, Д.В. Фомичев, А.Н. Шкарубо, И.В. Чернов, О.И. Шарипов, Д.Н. Андреев, Д.Б. Исмаилов, Н.И. Михайлов, Г.Л. Кобяков, Ю.Ю. Трунин, Л.И. Астафьева, А.А. Поддубский, П.Л. Калинин

ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России; Россия, 125047 Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, 16

Контакты: Илья Валерьевич Чернов ichernov@nsi.ru

Введение. По рекомендациям российских и международных профессиональных ассоциаций лечение гермином можно начинать без обязательной гистологической верификации благодаря наличию биохимических опухолевых маркеров. Однако при первичных герминомах головного мозга уровень этих маркеров остается в пределах нормы, поэтому гистологическая верификация становится необходима. Стереотаксическая биопсия и биопсия с применением транскраниальных доступов в некоторых случаях связаны с риском повреждения критически важных структур. Сейчас провести биопсию и даже тотально удалить опухоль селлярной и параселлярной локализации возможно с использованием эндоскопического эндоназального доступа.

Цель исследования — продемонстрировать возможность использования эндоскопического трансфеноидального доступа для выполнения хирургического вмешательства в объеме от биопсии до тотального удаления первичных гермином хиазмально-селлярной локализации.

Материалы и методы. С 2010 по 2017 г. в Национальном медицинском исследовательском центре нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко было выполнено эндоскопическое эндоназальное вмешательство у 13 пациентов с первичными герминомами хиазмально-селлярной области. В дальнейшем лечение было продолжено по протоколу «Герминома-2008». Соотношение мужчин и женщин составило 2,25 : 1, средний возраст — 21,1 года (6–38 лет).

Результаты. Объем хирургического вмешательства варьировал от биопсии ($n = 4$) до частичного ($n = 5$) и тотального ($n = 4$) удаления опухоли. Во всех случаях диагноз был гистологически верифицирован. Ни у одного из пациентов в послеоперационном периоде не наблюдалась ликворея и/или менингит, что позволяет оценить эндоскопическое вмешательство как безопасное и эффективное.

Заключение. Использование эндоскопического эндоназального доступа для гистологической верификации и удаления гермином хиазмально-селлярной области безопасно и эффективно.

Ключевые слова: герминомы хиазмально-селлярной области, эндоскопический трансфеноидальный доступ, биопсия, гистологическая верификация диагноза

Для цитирования: Кутин М.А., Фомичев Д.В., Шкарубо А.Н. и др. Эндоскопический трансфеноидальный доступ в диагностике и лечении гермином хиазмально-селлярной области. Опухоли головы и шеи 2020;10(1):29–37.

DOI: 10.17650/2222-1468-2020-10-1-29-37



Endoscopic transsphenoidal approach in the diagnosis and treatment of chiasmossellar germinomas

M.A. Kutin, D.V. Fomichev, A.N. Shkarubo, I.V. Chernov, O.I. Sharipov, D.N. Andreev, D.B. Ismailov, N.I. Mikhaylov, G.L. Kobaykov, Yu.Yu. Trunin, L.I. Astafieva, A.A. Poddubsky, P.L. Kalinin

N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Ministry of Health of Russia; 16 4th Tverskaya-Yamskaya St., Moscow 125047, Russia

Introduction. According to the recommendations of Russian and international professional associations, treatment of germinomas can be initiated without histological verification of the diagnosis, since it can be based on biochemical tumor markers. However, patients with brain germinomas usually have normal levels of these markers; therefore, histological verification is required. Stereotactic biopsy and transcranial biopsy are sometimes associated with a risk of damage to crucial anatomical structures. Currently, both biopsy and total removal of sellar and parasellar tumors can be performed via endoscopic endonasal approach.

The study objective is to demonstrate the possibility of using endoscopic transsphenoidal approach for biopsy and total removal of chiasmossellar germinomas.

Materials and methods. Thirteen patients with primary chiasmossellar germinomas underwent endoscopic endonasal interventions in N.N. Burdenko National Medical Research Center for Neurosurgery between 2010 and 2017. The “Germinoma-2008” protocol was used in the subsequent treatment of these patients. The male to female ratio was 2.25 : 1; mean age was 21.1 years (6–38 years).

Results. The surgery volume varied between biopsy ($n = 4$) and partial ($n = 5$) or complete ($n = 4$) tumor removal. The diagnosis was histologically verified in all patients. None of the patients developed liquorrhea and/or meningitis in the postoperative period, which suggests that the surgery was effective and safe.

Conclusion. The endoscopic endonasal approach for histological verification of the diagnosis and removal of chiasmossellar germinomas is safe and effective.

Key words: chiasmossellar germinomas, endoscopic transnasal approach, biopsy, histological verification of the diagnosis

For citation: Kutin M.A., Fomichev D.V., Shkarubo A.N. et al. Endoscopic transsphenoidal approach in the diagnosis and treatment of chiasmossellar germinomas. *Opuholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2020;10(1):29–37. (In Russ.).

Введение

Герминогенные опухоли центральной нервной системы (ЦНС) — гетерогенная группа опухолей, составляющая примерно 0,4 % от общего числа первичных опухолей головного мозга. Заболеваемость этими опухолями составляет 0,1 случая на 100 тыс. человек в год [1]. За исключением зрелой тератомы, речь идет об агрессивных злокачественных опухолях ЦНС, склонных к метастазированию по желудочковой системе и субарахноидальным пространствам головного и спинного мозга. К герминогенным опухолям относятся эмбриональный рак, опухоль желточного мешка, хорионкарцинома, тератома (зрелая и незрелая), опухоль со злокачественной трансформацией, смешанная герминогенная опухоль [2]. Морфологически первичные герминативно-клеточные опухоли ЦНС идентичны герминогенным и негерминогенным опухолям яичка, яичника и других экстрагонадных локализаций. Как и остальные герминогенные опухоли человека, первичные герминогенные опухоли ЦНС высокочувствительны к лучевой и химиотерапии. Удаление опухоли не имеет прогностического значения, за исключением зрелых тератом, незрелых тератом, тератом со злокачественной трансформацией [2].

Особое место в этой группе занимают герминомы. Согласно данным Центрального регистра опухолей головного мозга США (Central Brain Tumor Registry of the United States), герминомы составляют 50–65 % всех случаев первичных герминативно-клеточных опухолей ЦНС [1]. У мужчин герминомы встречаются в 2 раза чаще, чем у женщин [1]. В 90 % случаев герминогенные опухоли диагностируются в возрасте до 20 лет, а пик заболеваемости герминами приходится на возраст 10–12 лет [3, 4]. Нет единого мнения о происхождении этих опухолей, однако предполагается, что они развиваются либо из половых клеток, которые не мигрировали из эмбрионального желточного мешка в гонады, либо из плюрипотентных эмбриональных клеток, миграция которых также была нарушена [5–7]. Растут герминомы преимущественно по срединной линии — в супраселлярном, инфундибулярном пространствах (30 %) и в пинеальной области (50 %). Другими возможными областями возникновения опухоли являются III желудочек, базальные ганглии, таламус, IV и боко-

вые желудочки. Помимо этого герминомы могут располагаться в черве мозжечка, хиазме зрительных нервов, прозрачной перегородке и в других срединных структурах [8–10]. В случае возникновения опухоли сразу в нескольких областях говорят о би- или мультифокальной гермине. Бифокальные герминомы составляют 10–20 % от общего числа интракраниальных герминогенных опухолей [11–15]. До сих пор неясно, являются ли они истинным синхронным заболеванием или же результатом метастазирования [4]. Если пораженных областей несколько, определить первичную бывает затруднительно.

Для гистологической верификации гермином используют открытую, стереотаксическую и эндоскопическую биопсию. Однако маленькие фрагменты опухоли, полученные в ходе биопсии, могут быть непоказательными из-за наличия разных опухолевых клеток в пределах одного патологического очага [16–19].

Использование стереотаксической биопсии для диагностики супраселлярных гермином, плотно примыкающих к зрительным путям и нижней части гипоталамуса, может привести к повреждению этих критически важных структур, в связи с чем до недавнего времени в данных ситуациях применялись транскраниальные доступы [20]. Помимо морфологического исследования определяли уровень α -фетопротеина и β -хорионического гонадотропина человека в сыворотке и цереброспинальной жидкости [21, 22].

Развитие же эндоскопических эндоназальных доступов позволило безопасно проводить не только биопсию, но и первичное тотальное удаление опухолей селлярной и параселлярной локализаций с использованием эндоназального трансфеноидального доступа [23, 24].

Мы представляем выборку пациентов с герминами супраселлярной локализации, у которых было проведено хирургическое лечение в объеме от биопсии до тотального удаления опухоли с использованием только эндоскопического эндоназального доступа. **Цель нашего исследования** — продемонстрировать безопасность и эффективность использования эндоскопического трансфеноидального доступа в качестве хирургического этапа комплексного лечения первичных гермином хиазмально-селлярной локализации.

Материалы и методы

С 2010 по 2017 г. в Национальном медицинском исследовательском центре нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко прооперировано 213 пациентов с первичными герминативно-клеточными опухолями, из них 46 пациентов — с герминомами хиазмально-селлярной области. В 13 случаях использован эндоскопический трансфеноидальный доступ.

Критерии включения в текущий анализ: проведение эндоскопического трансназального хирургического вмешательства, гистологическая верификация диагноза герминомы. В исследование вошли 13 пациентов (9 мужчин и 4 женщины). Соотношение мужчин к женщинам составило 2,25 : 1, что соответствует данным литературы. Средний возраст пациентов составил 21,1 года (6–38 лет).

У 12 из 13 пациентов наблюдался хиазмальный синдром (снижение остроты зрения и сужение полей зрения), у всех пациентов — несахарный диабет и другие гипопитуитарные нарушения (гипокортицизм, гипотиреоз, гипогонадизм и др.).

У всех пациентов, по данным анализа крови, содержание α -фетопротеина и β -хорионического гонадотропина человека не превышало норму.

У 3 пациентов на основании клинических, рентгенологических данных, а также уровня α -фетопротеина и β -хорионического гонадотропина человека подозревалась герминома; у них была запланирована трансфеноидальная биопсия опухоли. В остальных 10 случаях основной целью вмешательства было максимально возможное удаление опухоли (в 6 случаях изначально предполагалась аденома гипофиза, в 3 — краниофарингиома, в 1 — глиома хиазмы).

После верификации диагноза все пациенты проходили лечение по протоколу «Герминома-2008», включающему терапию цисплатином и этопозидом (до 4 курсов) с последующим облучением в объеме, зависящем от ответа опухоли на полихимиотерапию (чаще всего проводилось облучение желудочковой системы с суммарной очаговой дозой (СОД) до 24 Гр).

Результаты

Объем хирургического вмешательства варьировал от биопсии ($n = 4$) до частичного ($n = 5$) и тотального ($n = 4$) удаления опухоли. В 2 случаях опухоль была представлена очень плотной умеренно кровотоочивой тяжистой тканью; в 11 случаях — мягкой умеренно кровотоочивой тканью.

В 3 случаях, когда на дооперационном этапе было заподозрено наличие герминомы, оперативное вмешательство, как и планировалось, проведено в объеме биопсии. В 1 случае заподозрить герминому позволила интраоперационная картина, и на основании результатов срочного гистологического исследования было принято решение ограничиться биопсией опухоли.

В 9 оставшихся наблюдениях консистенция опухоли, ее кровотоочивость и расположение позволяли продолжить удаление опухоли во время выполнения срочного гистологического исследования; это привело к тому, что к моменту получения результатов срочной биопсии (через 15–20 мин) в 4 случаях опухоль была удалена тотально, в 5 случаях частично. После получения результатов срочного гистологического исследования дальнейшие попытки резекции опухоли не предпринимались.

В 10 случаях был использован стандартный эндоскопический трансфеноидальный доступ, в 3 случаях — передний расширенный трансфеноидальный доступ. Интраоперационная ликворея наблюдалась только при использовании переднего расширенного трансфеноидального доступа. Во всех случаях, независимо от наличия или отсутствия интраоперационной ликвореи, необходима максимально надежная пластика дефекта основания черепа в связи с тем, что при дальнейшем уменьшении размеров опухоли (на фоне химио- и лучевой терапии) повысится вероятность развития назальной ликвореи. В нашей серии случаев не зарегистрировано развития назальной ликвореи в раннем или позднем послеоперационном периоде.

После окончательного гистологического исследования всем пациентам было рекомендовано пройти курс химиотерапии через 1,5–2,0 мес после операции с дальнейшим облучением.

В раннем послеоперационном периоде в 8 случаях (3 биопсии, 3 частичных удаления, 2 тотальных удаления) не отмечено динамики клинических симптомов. В оставшихся 5 случаях наблюдалась динамика симптомов: в 1 случае (после биопсии) — регресс глазодвигательных нарушений и несахарного диабета, в 1 случае (после частичного удаления) — улучшение зрения, в 1 случае (после частичного удаления) — улучшение зрения, но усиление несахарного диабета, в 1 случае (после тотального удаления) — ухудшение зрения: острота зрения снизилась с $OU = 1,0$ до $OD = 0,6$, $OS = 0,8$; кроме того, увеличились дефекты полей зрения (рис. 1). У 1 пациента (после тотального удаления) усугубились симптомы несахарного диабета (рис. 2).

Результаты комплексного лечения представлены в таблице. Катамнез прослежен у 11 пациентов (из них у 3 было выполнено тотальное удаление опухоли, у 3 — частичное удаление, у 2 — биопсия). Длительность сбора катамнеза варьировала от 2 до 76 мес. Медиана наблюдения составила 9 мес.

После операции 8 пациентов прошли 4 курса химиотерапии, 1 пациент — 3 курса, 1 пациент — 2 курса (препаратами платины в разных комбинациях). Из 8 прошедших 4 курса полихимиотерапии у 4 пациентов проведено облучение желудочковой системы (СОД 24 Гр), у 2 — локальное облучение (24 Гр с бустом к хиазмальной области до 54 Гр). Из прошедших курс

Характеристика пациентов с герминомами хиазмально-селлярной области, которые перенесли эндоскопическое эндонозальное хирургическое вмешательство
 Characteristics of patients with chiasmocellar germinomas who have undergone endoscopic endonasal surgery

Пациент № Patient No.	Пол Sex	Возраст, годы Age, years	Клиническая картина до операции Clinical manifestations before surgery			Хирургический доступ Surgical approach	Объем оперативного вмешательства Surgery volume	Клиническая картина в раннем послеоперационном периоде Clinical manifestations in the early postoperative period			Количество курсов полихимиотерапии Number of poly-chemotherapy cycles	Облучение Radiotherapy	Длительность сбора катанеза, мес Follow-up duration, months	Катанез Follow-up			
			ЗН VI	НД DI	ППП RHP			ЗН VI	НД DI	ППП RHP				Решив Relapse	ЗН VI	НД DI	ППП RHP
1	Муж. Male	22	+	+	—	Передний расширенный Anterior extended	Тотальное удаление Total removal	↓	Б. д. N. d.	Б. д. N. d.	4	Планируется Planned	4	Нет No	Б. д. N. d.	Б. д. N. d.	Б. д. N. d.
2	Муж. Male	32	+	+	—	Стандартный Standard	Биопсия Biopsy	Б. д. N. d.	Б. д. N. d.	Б. д. N. d.	4	Планируется Planned	4	Нет No	Б. д. N. d.	Б. д. N. d.	Б. д. N. d.
3	Муж. Male	38	+	+	—	Передний расширенный Anterior extended	Тотальное удаление Total removal	Б. д. N. d.	Б. д. N. d.	Б. д. N. d.	4	Облучение мишеней (СОД 24 Гр) Target irradiation with a total dose of 24 Gy	25	Нет No	Б. д. N. d.	Б. д. N. d.	Б. д. N. d.
4	Муж. Male	23	+	+	+	Передний расширенный Anterior extended	Тотальное удаление Total removal	Б. д. N. d.	↓	↓	4	Облучение желудочковой системы (СОД 24 Гр) Ventricular system irradiation with a total dose of 24 Gy	41	Нет No	↑	Б. д. N. d.	↑
5	Жен. Fem.	6	+	+	+	Стандартный Standard	Биопсия Biopsy	Б. д. N. d.	Б. д. N. d.	Б. д. N. d.	4	Облучение желудочковой системы (СОД 24 Гр) Ventricular system irradiation with a total dose of 24 Gy	36	Нет No	↑	Б. д. N. d.	Б. д. N. d.
6	Жен. Fem.	12	+	+	+	Стандартный Standard	Частичное удаление Partial removal	↑	Б. д. N. d.	Б. д. N. d.	—	—	Нет данных No data	Нет No	Нет No	Нет No	Нет No
7	Муж. Male	16	—	+	+	Стандартный Standard	Тотальное удаление Total removal	Б. д. N. d.	Б. д. N. d.	Б. д. N. d.	4	Облучение головы (СОД 60 Гр) Head irradiation with a total dose of 60 Gy	47	Нет No	Б. д. N. d.	Б. д. N. d.	Б. д. N. d.

Окончание таблицы
The end of the table

Пациент № Patient No.	Пол Sex	Возраст, годы Age, years	Клиническая картина до операции Clinical manifestations before surgery			Хирургический доступ Surgical approach	Объем оперативного вмешательства Surgery volume	Клиническая картина в раннем послеоперационном периоде Clinical manifestations in the early postoperative period			Количество курсов полихимиотерапии Number of polychemotherapy cycles	Облучение Radiotherapy	Длительность сбора катанеза, мес Follow-up duration, months	Катанез Follow-up			
			ЗН VI	НД DI	ПГП RHP			ЗН VI	НД DI	ПГП RHP				Рецидив Relapse	ЗН VI	НД DI	ПГП RHP
8	Муж. Male	32	+	+	+	Стандартный Standard	Частичное удаление Partial removal	Б. д. N. d.	Б. д. N. d.	Б. д. N. d.	4	Краниоспинальное облучение (СОД 34 Гр) с бустом на хиазмальную и пинеальную области (до 45 Гр) Craniospinal irradiation with a dose of 34 Gy and a boost to the chiasmal and pineal regions up to 45 Gy	9	Нет No	Б. д. N. d.	Б. д. N. d.	Б. д. N. d.
9	Жен. Fem.	22	+	+	—	Стандартный Standard	Частичное удаление Partial removal	Б. д. N. d.	Б. д. N. d.	Б. д. N. d.	3	Планируется Planned	3	Нет No	↑	Б. д. N. d.	↓
10	Муж. Male	17	+	+	+	Стандартный Standard	Частичное удаление Partial removal	Б. д. N. d.	Б. д. N. d.	Б. д. N. d.	4	54 Гр 54 Gy	76	Нет No	Б. д. N. d.	Б. д. N. d.	Б. д. N. d.
11	Муж. Male	13	+	+	+	Стандартный Standard	Биопсия Biopsy	Б. д. N. d.	Б. д. N. d.	Б. д. N. d.	1	—	Нет данных No data	Нет данных No data	Нет данных No data	Нет данных No data	Нет данных No data
12	Муж. Male	21	+	+	+	Стандартный Standard	Биопсия Biopsy	↑	↑	Б. д. N. d.	4	Облучение желудочковой системы (СОД 24 Гр) Ventricular system irradiation with a total dose of 24 Gy	3	Нет No	↑	Б. д. N. d.	↑
13	Жен. Fem.	23	+	+	+	Стандартный Standard	Частичное удаление Partial removal	↑	↓	Б. д. N. d.	2	Планируется Planned	2	Нет No	↑	Б. д. N. d.	Б. д. N. d.

Примечание. Б. д. — без динамики; ЗН — зрительные нарушения; НД — несхарный диабет; ПГП — пангипопитуитаризм; СОД — суммарная очаговая доза; ↓ — ухудшение (прогрессирование симптомов); ↑ — улучшение (регресс симптомов).

Note. DI — diabetes insipidus; n. d. — no dynamics; ↑ — improvement (symptom regression); ↓ — worsening (symptom progression); ↑ — improvement (symptom regression).

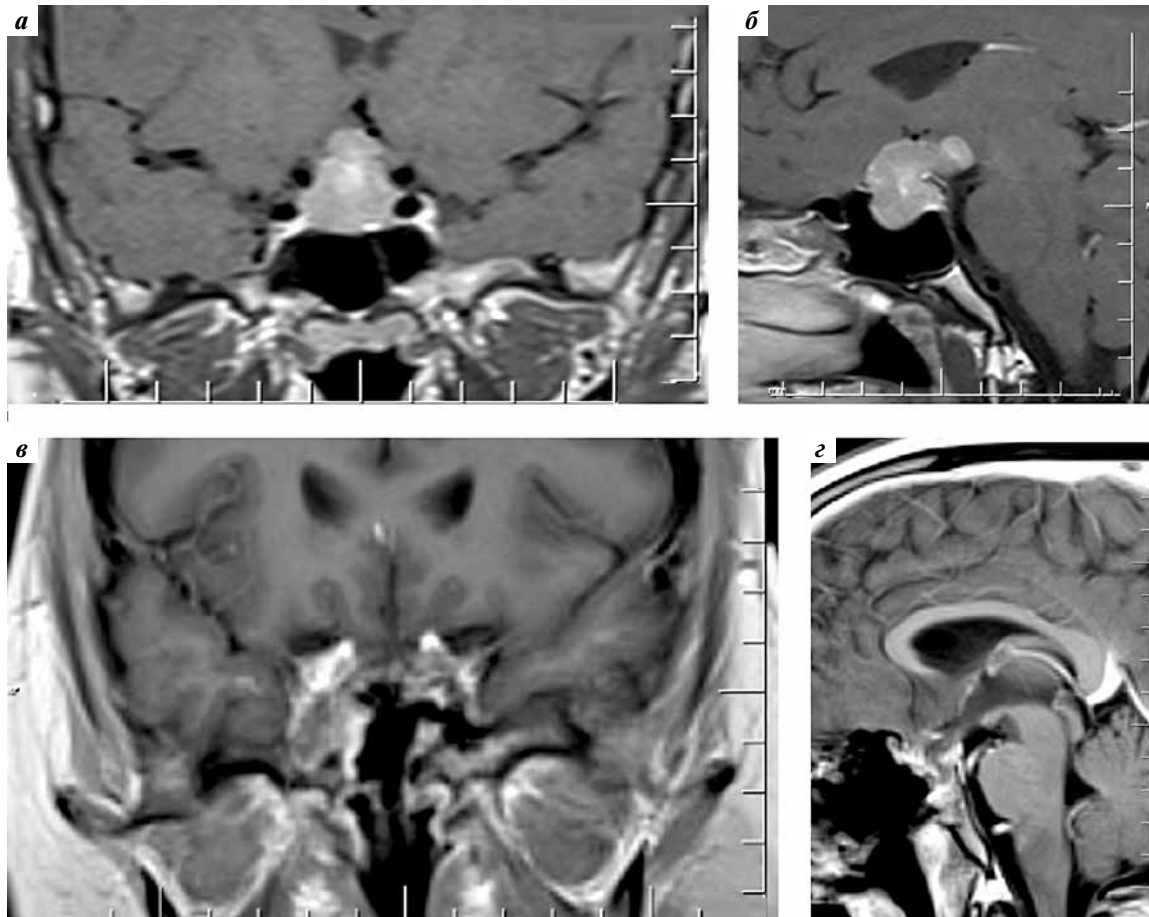


Рис. 1. Пациент М., 22 лет. В клинической картине до операции — хиазмальный синдром, несахарный диабет, снижение либидо. Магнитно-резонансная томография во фронтальной (а, в) и сагиттальной (б, г) плоскостях: а, б — до операции. Предполагалась аденома гипофиза; в, г — через 4 мес после операции. Состояние после 2 курсов полихимиотерапии (всего проведено 4 курса). Признаки рецидива отсутствуют. Пангипопитуитаризм. В раннем послеоперационном периоде произошло ухудшение зрения

Fig. 1. Patient M., 22 years. Clinical manifestations before surgery included chiasmal syndrome, diabetes insipidus, and decreased libido. Frontal (a, в) and sagittal (б, г) magnetic resonance images (a, б — preoperative images). Pituitary adenoma was suspected; в, г — 4 months postoperatively, after 2 cycles of polychemotherapy (total 4 courses). No signs of relapse. Panhypopituitarism. The patient developed visual impairments in the early postoperative period

полихимиотерапии у 1 пациента проведено краниоспинальное облучение (СОД 34 Гр) с бустом к хиазмальной и пинеальной областям (СОД 45 Гр), у пациента наблюдалась бифокальная герминома. У оставшихся пациентов планируется проведение лучевой терапии. Какие-либо осложнения лучевой и/или химиотерапии в нашем исследовании отсутствовали. Ни у кого из пациентов (из тех, у кого прослежен катамнез) не наблюдался рецидив или продолжающийся рост опухоли.

В 5 случаях (1 тотальное удаление, 2 биопсии, 2 частичных удаления) при катамнестическом обследовании отмечен регресс зрительных нарушений. В 2 из них также была положительная динамика эндокринологического статуса: в 1 (тотальное удаление) — восстановление либидо, в 1 (биопсия) — регресс пангипопитуитаризма с остаточным вторичным гипотиреозом.

У 1 пациента (после частичного удаления) за время катамнестического наблюдения усугубились эндокринные нарушения.

Ни у одного из прооперированных пациентов в катамнезе не наблюдалась ликворея и менингит, что позволяет считать эндоскопическое вмешательство у данной категории пациентов не только эффективным, но и безопасным.

Обсуждение

В ходе исследования гермином была выявлена взаимосвязь между полом и первичной локализацией процесса. Например, у 75 % женщин первичной локализацией является супраселлярная область, в то время как у 67 % мужчин — пинеальная область [3, 25].

У 10–30 % пациентов с герминогенными опухолями ЦНС происходит оболочечное распространение или метастазирование по ликворным пространствам, поэтому перед началом лечения целесообразно обследовать и спинной мозг для определения тактики лечения [26, 27].

Расположение опухоли во многом определяет симптоматику заболевания. Герминомы пинеальной

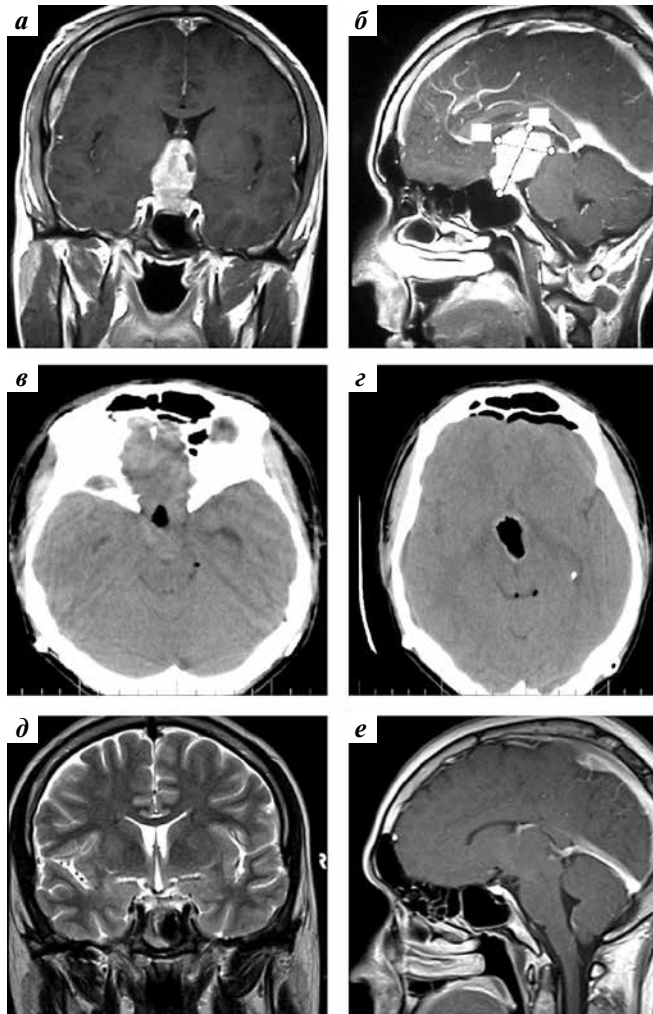


Рис. 2. Пациент П., 23 лет. В клинической картине до операции — хиазмальный синдром, окклюзионная гидроцефалия (по месту жительства установлен вентрикулоперитонеальный шунт), несахарный диабет, пангипопитуитаризм, снижение либидо: а, б — магнитно-резонансная томография во фронтальной (а) и сагиттальной (б) плоскостях до операции. Предполагалась краниофарингиома; в, г — компьютерная томография, аксиальные срезы на 2-е сутки после операции. Подтверждено тотальное удаление опухоли; д, е — магнитно-резонансная томография в фронтальной (д) и сагиттальной (е) плоскостях через 2,5 года после операции (проведено 4 курса полихимиотерапии и лучевая терапия). Признаки рецидива отсутствуют. В раннем послеоперационном периоде наблюдалось прогрессирование гипопитуитаризма, несахарного диабета. Через 41 мес после операции рецидива нет. Полный регресс хиазмального синдрома, восстановление либидо, сохранение несахарного диабета, вторичный гипокортицизм, вторичный гипотиреоз, дефицит соматотропного гормона

Fig. 2. Patient P., 23 years. Clinical manifestations before surgery included chiasmal syndrome, occlusive hydrocephalus (a ventriculoperitoneal shunt has been earlier installed), diabetes insipidus, panhypopituitarism, and decreased libido. Preoperative frontal (a) and sagittal (b) magnetic resonance images. Craniopharyngioma was suspected; в, г — axial computed tomography images taken two days postoperatively. Total tumor removal was confirmed; frontal (d) and sagittal (e) magnetic resonance images taken 2.5 years postoperatively (after 4 cycles of polychemotherapy and radiotherapy). No signs of relapse. The patient had progression of panhypopituitarism and diabetes insipidus in the early postoperative period. No relapse was observed 41 months postoperatively. Complete regression of chiasmal syndrome, restoration of libido, no dynamics in diabetes insipidus, secondary hypocorticism, secondary hypothyroidism, somatotrophic hormone deficiency

области могут вызывать обструкцию силвиева водопровода и III желудочка, тем самым приводя к развитию гидроцефальной симптоматики — тошноты, рвоты, головной боли и отека диска зрительного нерва [28]. Компрессия тектальной области и четверохолмной пластинки приводит к развитию синдрома Парино [29, 30]. Большинство больных с первичными опухолями супраселлярной области имеют длительный анамнез полиурии и полидипсии, связанных с несахарным диабетом, который сопровождается и другими эндокринными нарушениями, такими как замедление роста, гипокортицизм, преждевременное половое созревание и гипотиреоз [3].

Таким образом, у любого пациента с приобретенным несахарным диабетом должна быть заподозрена герминома супраселлярной локализации. Частыми симптомами заболевания также являются утомляемость, изменения характера сна и трудности с обучением [31, 32]. По мере роста в дорсальном направлении опухоль супраселлярной локализации может сдавливать хиазму зрительных нервов, приводя к снижению остроты зрения и сужению полей зрения. Зачастую пациенты не обращают внимания на эти симптомы до развития выраженных симптомов обструктивной гидроцефалии или же симптомов, связанных с метастазированием опухоли [3].

По сведениям разных авторов, при комбинации химио- и лучевой терапии 10-летняя выживаемость пациентов с герминомой составляет около 90 % [20, 33, 34]. Согласно современным данным, 5-летняя безрецидивная выживаемость составляет 85–95 %, однако имеется несколько сообщений о рецидивировании заболевания через 10 и более лет после постановки первичного диагноза [35–40].

Зачастую все, что требуется от хирургического вмешательства, это забор достаточного количества материала для морфологического исследования [41]. Однако благодаря развитию эндоскопических технологий и совершенствованию техники проведения трансфеноидальных операций появилась привлекательная возможность удалять герминомы супраселлярной локализации. По мнению Т. Martens и соавт., удаление опухоли по сравнению с биопсией мало того что не имеет преимуществ в плане общей выживаемости и неврологического исхода, но и статистически значительно снижает качество жизни пациентов [19]. С другой стороны, по мнению М.М. Souweidane и соавт., снижение частоты хирургических осложнений и возможность минимизировать неблагоприятные последствия облучения при тотальном или субтотальном удалении опухоли могут стать поводом для пересмотра подходов к радикальному удалению гермином [41]. А. Abdallah и соавт. также отметили, что частичное и субтотальное удаление гермином позволяет избежать рецидива заболевания и диссеминации опухолевых клеток

по субдуральному пространству [42]. В то же время дальнейшая тактика лечения не зависит от объема удаления опухоли, поскольку в любом случае будут проводиться химиотерапия и облучение.

В нашей серии наблюдений у 4 пациентов, у которых была проведена лишь биопсия опухоли в раннем послеоперационном периоде, не было отрицательной динамики зрительных или эндокринных нарушений. У 1 из 9 пациентов, у которых выполнено тотальное или субтотальное удаление опухоли, отмечено нарастание зрительных нарушений; у 2 из этих 9 больных после операции усугубились симптомы несахарного диабета. Эпизодов назальной ликвореи или менингита в послеоперационном периоде не было ни в одном случае.

Заключение

Итак, использование эндоскопического трансназального доступа позволяет безопасно и эффективно

осуществить биопсию герминомы при ее локализации в хиазмальной области.

Проведение субтотального и тотального удаления гермином хиазмальной области с применением эндоскопического трансназального доступа также возможно. При этом частота послеоперационных осложнений невелика. Однако на нашем материале не выявлено и никаких преимуществ тотального удаления гермином по сравнению с биопсией. Проводить радикальное удаление гермином, по нашему мнению, целесообразно лишь при быстро нарастающем снижении зрения и окклюзионной гидроцефалии.

В целом вопрос о целесообразности расширенной резекции гермином остается дискуссионным; возможно, при увеличении срока катamnестического наблюдения будут получены дополнительные данные, позволяющие судить о преимуществах и недостатках агрессивной циторедукции гермином хиазмально-селлярной области.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ostrom Q.T., Gittleman H., Xu J. et al. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2009–2013. *Neuro Oncol* 2016;18(Suppl 5):v1–75. DOI: 10.1093/neuonc/now207.
- Louis D.N., Perry A., Reifenberger G. et al. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Acta Neuropathol* 2016;131(6):803–20. DOI: 10.1007/s00401-016-1545-1.
- Osorio D.S., Allen J.C. Management of CNS germinoma. *CNS Oncol* 2015;4(4):273–9. DOI: 10.2217/cns.15.13.
- Sumida M., Uozumi T., Kiyu K. et al. MRI of intracranial germ cell tumours. *Neuroradiology* 1995;37(1):32–7. DOI: 10.1007/bf00588516.
- Sano K. Pathogenesis of intracranial germ cell tumors reconsidered. *J Neurosurg* 1999;90(2):258–46. DOI: 10.3171/jns.1999.90.2.0258.
- Echevarría M.E., Fangusaro J., Goldman S. Pediatric central nervous system germ cell tumors: a review. *Oncologist* 2008;13(6):690–9. DOI: 10.1634/theoncologist.2008-0037.
- Teilum G. Classification of endodermal sinus tumour (mesoblastoma vitellinum) and so-called “embryonal carcinoma” of the ovary. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1965;64(4):407–29. DOI: 10.1111/apm.1965.64.4.407.
- Nakase H., Ohnishi H., Touho H. et al. Cerebellar primary germ-cell tumor in a young boy. *Brain Dev* 1994;16(5):396–8. DOI: 10.1016/0387-7604(94)90128-7.
- Wilson J.T., Wald S.L., Aitken P.A. et al. Primary diffuse chiasmic germinomas: differentiation from optic chiasm gliomas. *Pediatr Neurosurg* 1995;23(1):1–5. DOI: 10.1159/000120927.
- Park DeWitt J., Kim Y.H., Han J.H. et al. Primary intracranial germ cell tumor originating from septum pellucidum that mimics central neurocytoma. *J Clin Oncol* 2012;30(27):e274–7. DOI: 10.1200/JCO.2012.42.4176.
- Matsutani M., Sano K., Takakura K. et al. Primary intracranial germ cell tumors: a clinical analysis of 153 histologically verified cases. *J Neurosurg* 1997;86(3):446–55. DOI: 10.3171/jns.1997.86.3.0446.
- Aizer A.A., Sethi R.V., Hedley-Whyte E.T. et al. Bifocal intracranial tumors of non-germinomatous germ cell etiology: diagnostic and therapeutic implications. *Neuro Oncol* 2013;15(7):955–60. DOI: 10.1093/neuonc/not050.
- Hoffman H.J., Otsubo H., Hendrick E.B. et al. Intracranial germ-cell tumors in children. *J Neurosurg* 1991;74(4):545–51. DOI: 10.3171/jns.1991.74.4.0545.
- Huang P.I., Chen Y.W., Wong T.T. et al. Extended focal radiotherapy of 30 Gy alone for intracranial synchronous bifocal germinoma: a single institute experience. *Childs Nerv Syst* 2008;24(11):1315–21. DOI: 10.1007/s00381-008-0648-y.
- Cuccia V., Alderete D. Suprasellar/pineal bifocal germ cell tumors. *Childs Nerv Syst* 2010;26(8):1043–9. DOI: 10.1007/s00381-010-1120-3.
- Franzini A., Leocata F., Servello D. et al. Long-term follow-up of germinoma after stereotactic biopsy and brain radiotherapy: a cell kinetics study. *J Neurol* 1998;245(9):593–7. DOI: 10.1007/s004150050251.
- Smith A.A., Weng E., Handler M., Foreman N.K. Intracranial germ cell tumors: a single institution experience and review of the literature. *J Neurooncol* 2004;68(2):153–9. DOI: 10.1023/b:neon.0000027670.96412.36.
- Kononov A.N., Pitshkelauri D.I. Principles of treatment of the pineal region tumors. *Surg Neurol* 2003;59(4):250–68. DOI: 10.1016/s0090-3019(03)00080-6.
- Martens T., Rotermund R., Zu Eulenburg C. et al. Long-term follow-up and quality of life in patients with intracranial germinoma. *Neurosurg Rev* 2014;37(3):445–51. DOI: 10.1007/s10143-014-0544-8.
- Shirato H.S., Nishio M.N., Sawamura Y. et al. Analysis of long-term treatment of intracranial germinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37(3):511–5. DOI: 10.1016/s0360-3016(96)00607-4.
- Kim A., Ji L., Balmaceda C. et al. The prognostic value of tumor markers in newly diagnosed patients with primary central nervous system germ cell tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2008;51(6):768–73. DOI: 10.1002/pbc.21741.
- Knappe U.J., Bentele K., Horstmann M., Herrmann H.D. Treatment and long-term outcome of pineal nongerminomatous germ cell tumors. *Pediatr Neurosurg* 1998;28(5):241–5. DOI: 10.1159/000028658.
- Cavallo L.M., Messina A., Cappabianca P. et al. Endoscopic endonasal surgery of the midline skull base: anatomical study and clinical considerations. *Neurosurg Focus* 2005;19(1):E2.
- Kassam A., Thomas A.J., Snyderman C. et al. Fully endoscopic expanded endonasal approach treating skull base lesions in pediatric patients. *J Neurosurg* 2007;106(2 Suppl):75–86. DOI: 10.3171/ped.2007.106.2.75.

25. Jennings M.T., Gelman R., Hochberg F. Intracranial germ-cell tumors: natural history and pathogenesis. *J Neurosurg* 1985;63(2):155–67. DOI: 10.3171/jns.1985.63.2.0155.
26. Haddock M.G., Schild S.E., Scheithauer B.W., Schomberg P.J. Radiation therapy for histologically confirmed primary central nervous system germinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38(5):915–23. DOI: 10.1016/s0360-3016(97)00135-1.
27. Amendola B.E., McClatchey K., Amendola M.A. Pineal region tumors: analysis of treatment results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1984;10(7):991–7. DOI: 10.1016/0360-3016(84)90169-x.
28. Коновалов А.Н., Пицхеллаури Д.И. Лечение опухолей пинеальной области. М., 2004. С. 162. [Konovalov A.N., Pitskhelauri D.I. Treatment of the pineal region tumors. Moscow, 2004. P. 162. (In Russ.).]
29. Linggood R.M., Chapman P.H. Pineal tumors. *J Neurooncol* 1992;12(1):85–91. DOI: 10.1007/bf00172460.
30. Paulino A.C., Wen B.C., Mohideen M.N. Controversies in the management of intracranial germinomas. *Oncology (Williston Park)* 1999;13(4):513–21.
31. Finlay J., da Silva N.S., Lavey R. et al. The management of patients with primary centralnervous system (CNS) germinoma: current controversies requiring resolution. *Pediatr Blood Cancer* 2008;51(2):213–6. DOI: 10.1002/pbc.21555.
32. Bamberg M., Kortmann R.D., Calaminus G. et al. Radiation therapy for intracranial germinoma: results of the German cooperative prospective trials MAKEI 83/86/89. *J Clin Oncol* 1999;17(8):2585–92. DOI: 10.1200/JCO.1999.17.8.2585.
33. Huh S.J.H., Shin K.H., Kim I.H. et al. Radiotherapy of intracranial germinomas. *Radiother Oncol* 1996;38(1):19–23. DOI: 10.1016/0167-8140(95)01649-x.
34. Ogawa K., Shikama N., Toita T. et al. Long-term results of radiotherapy for intracranial germinoma: a multi-institutional retrospective review of 126 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58(3):705–13. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2003.07.001.
35. Shima H., Nishizaki T., Ishihara H. et al. Recurrent intracranial germinoma with dissemination along the ventricular catheter: a case report. *J Clin Neurosci* 2002;9(6):708–10. DOI: 10.1054/jocn.2001.1068.
36. Kahn L., Fridley J., Patel A.J. et al. Disseminated germinoma in the brain and cervical spinal cord 10 years after radiographic resolution of pineal germinoma. *J Clin Neurosci* 2012;19(7):1055–7.
37. Von Rohr E., Gönner F., Schroth G., Cerny T. Relapse and subarachnoid dissemination of a pineal germinoma 14 years after radiation therapy. *J Clin Neurosci* 1999;6(3):247–9. DOI: 10.1016/s0967-5868(99)90514-3.
38. Kamoshima Y., Sawamura Y., Ikeda J. et al. Late recurrence and salvage therapy of CNS germinomas. *J Neurooncol* 2008;90(2):205–11. DOI: 10.1007/s11060-008-9649-7.
39. Schoenfeld A., Haas-Kogan D.A., Molinaro A. et al. Pure germinomas of the central nervous system: treatment strategies and outcomes. *J Neurooncol* 2014;120(3):643–9. DOI: 10.1007/s11060-014-1599-7.
40. Calaminus G., Kortmann R., Worch J. et al. SIOP CNS GCT 96: final report of outcome of a prospective, multinational nonrandomized trial for children and adults with intracranial germinoma, comparing craniospinal irradiation alone with chemotherapy followed by focal primary site irradiation for patients with localized disease. *Neuro Oncol* 2013;15(6):788–96. DOI: 10.1093/neuonc/not019.
41. Souweidane M.M., Krieger M.D., Weiner H.L., Finlay J.L. Surgical management of primary central nervous system germ cell tumors: proceedings from the Second International Symposium on Central Nervous System Germ Cell Tumors. *J Neurosurg Pediatr* 2010;6(2):125–30. DOI: 10.3171/2010.5.PEDS09112.
42. Abdallah A., Asilturk M., Uysal M.L. et al. Primary intracranial germinomas: retrospective analysis of five cases. *Turk Neurosurg* 2018;28(1):29–35. DOI: 10.5137/1019-5149.JTN.17474-16.3.

Вклад авторов

М.А. Кутин: выполнение операций, окончательная редакция статьи;
 Д.В. Фомичев, А.Н. Шкарубо: выполнение операций, научное редактирование статьи;
 И.В. Чернов: получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
 Д.Н. Андреев, Д.Б. Исмаилов, Н.И. Михайлов, А.А. Поддубский: получение данных для анализа, анализ полученных данных;
 О.И. Шарипов, Г.Л. Кобяков, Ю.Ю. Трунин, Л.И. Астафьева: научное редактирование статьи;
 П.Л. Калинин: разработка дизайна исследования, выполнение операций, окончательная редакция статьи.

Authors' contributions

M.A. Kutin: surgical treatment, final approval of the text;
 D.V. Fomichev, A.N. Shkarubo: surgical treatment, scientific editing of the article;
 I.V. Chernov: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme, article writing;
 D.N. Andreev, D.B. Ismailov, N.I. Mikhaylov, A.A. Poddubsky: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;
 O.I. Sharipov, G.L. Kobaykov, Yu.Yu. Trunin, L.I. Astafieva: scientific editing of the article;
 P.L. Kalinin: developing the research design, surgical treatment, final approval of the text.

ORCID авторов/ORCID of authors

М.А. Кутин/M.A. Kutin: <https://orcid.org/0000-0002-6520-4296>
 Д.В. Фомичев/D.V. Fomichev: <https://orcid.org/0000-0002-5323-1000>
 А.Н. Шкарубо/A.N. Shkarubo: <https://orcid.org/0000-0003-3445-3115>
 И.В. Чернов/I.V. Chernov: <https://orcid.org/0000-0002-9789-3452>
 О.И. Шарипов/O.I. Sharipov: <https://orcid.org/0000-0003-3777-5662>
 Д.Н. Андреев/D.N. Andreev: <https://orcid.org/0000-0001-5473-4905>
 Н.И. Михайлов/N.I. Mikhaylov: <https://orcid.org/0000-0001-9212-6564>
 П.Л. Калинин/P.L. Kalinin: <https://orcid.org/0000-0001-9333-9473>

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: 17.12.2019. **Принята к публикации:** 15.02.2020.

Article submitted: 17.12.2019. **Accepted for publication:** 15.02.2020.

Тотальная глоссэктомия в комбинированном и комплексном лечении орофарингеального рака: ближайшие результаты

Д.В. Сикорский¹, С.О. Подвязников², Н.В. Канищева¹, М.В. Кулигин¹, Д.В. Скамницкий¹

¹ГБУЗНО «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 исследования — проанализировать результаты комбинированного противоопухолевого лечения, включающего глоссэктомию, по поводу местно-распространенного и рецидивного плоскоклеточного орофарингеального рака.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ результатов комбинированного и комплексного противоопухолевого лечения 19 пациентов, прошедших лечение в Нижегородском областном клиническом онкологическом диспансере с 2009 по 2019 г. В ходе операции у всех пациентов осуществлена сегментарная резекция нижней челюсти в связи с массивной инвазией опухоли в надкостницу, для реконструкции дефекта после тотальной глоссэктомии применяли пекторальный кожно-мышечный лоскут. Ввиду широкой местной распространенности опухоли выполнено фасциально-фулярное иссечение клетчатки шеи ($n = 7$) или радикальная шейная лимфодиссекция ($n = 12$). В ходе профилактической операции у 2 пациентов обнаружены не выявленные до операции метастазы в 1 лимфатическом узле шеи.

Результаты. Местные гнойно-некротические послеоперационные осложнения зарегистрированы у 11 пациентов. Отмечено, что при выполнении операции у пациентов, не проходивших лучевую терапию, осложнения развились в меньшем числе случаев ($n = 4$), а степень их тяжести была ниже: I степени — у 3 больных, II степени — у 1. Если операции предшествовала лучевая терапия, гнойно-некротические осложнения развивались чаще — в 7 случаях, при этом они были более тяжелыми: I степени — у 2 пациентов, II степени — у 1, III степени — у 4. Летальность составила: 30-дневная — 10,5 %, 60-дневная — 21 %, 90-дневная — 37 %. Причинами смерти стали осложнение гастростомии — профузное кровотечение из стенки желудка ($n = 1$), острый психоз, осложненный отеком головного мозга ($n = 1$), нарастания сердечной недостаточности ($n = 1$), некроз передней брюшной стенки и кахексия, развившиеся после гастростомии ($n = 1$), продолженный опухолевый рост между курсами химиотерапии ($n = 3$). Живы более 90 дней после операции 12 пациентов, более 2 лет — 3 пациента. Ввиду невозможности глотания большинству пациентов вводили назогастральный зонд, так как одномоментная гастростомия увеличивает продолжительность травматичной операции и отягощает послеоперационный период.

Заключение. При проведении многокомпонентной операции после лучевой терапии местные гнойно-некротические послеоперационные осложнения регистрируются чаще, чем при отсутствии лучевой терапии. Высокая летальность в первые 90 дней после операции ($n = 7$) из-за местной распространенности обусловлена в целом тяжелым состоянием больных раком на поздней стадии и наличием сопутствующих заболеваний, однако обоснованным представляется отказ от гастростомии в пользу введения назогастрального зонда, поскольку летальные исходы в раннем послеоперационном периоде могут быть обусловлены связанными с ней осложнениями.

Ключевые слова: тотальная глоссэктомия, орофарингеальный рак, комбинированное лечение, лучевая терапия, гнойные осложнения, ближайшие результаты, ранний послеоперационный период, 30-дневная летальность, гастростомия, назогастральный зонд

Для цитирования: Сикорский Д.В., Подвязников С.О., Канищева Н.В. и др. Тотальная глоссэктомия в комбинированном и комплексном лечении орофарингеального рака: ближайшие результаты. Опухоли головы и шеи 2020;10(1):38–46.

DOI: 10.17650/2222-1468-2020-10-1-38-46



Total glossectomy in multimodal treatment of oropharyngeal cancer: immediate results

D. V. Sikorsky¹, S. O. Podvyaznikov², N. V. Kanishcheva¹, M. V. Kuligin¹, D. V. Skamnitsky¹

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 results of combined antitumor therapy, which included glossectomy, to treat locally advanced and recurrent oropharyngeal squamous cell cancer.

Materials and methods. We performed a retrospective analysis of multimodal antitumor therapy of 19 patients, who were treated in the Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncologic Dispensary within 2009–2019. All patients underwent segmental resection of the mandible due to massive tumor invasion into the periosteum. After total glossectomy the defect was filled using pectoralis musculocutaneous flap. Due to the wide local tumor spread, a neck dissection ($n = 7$) or radical cervical lymphadenectomy ($n = 12$) were performed. During preventive surgery, metastases that were not detected before surgery were revealed in 2 patients in 1 neck lymph node.

Results. Eleven patients had local purulent-necrotic postoperative complications. It was noted that after surgery but without radiation therapy complications developed in fewer patients ($n = 4$) and were less severe: of I degree – in 3 patients, of III degree – in 1 patient. Radiation therapy before surgery resulted in more severe purulent-necrotic complications in 7 patients: of I degree – in 2 patients, of II degree – in 1, of III degree – in 4. Mortality rates: 30-day, 60-day and 90-day – 10.5 %, 21 % and 37 %, respectively. The causes of death were complications of gastrostomy: profuse bleeding from the stomach wall ($n = 1$), acute psychosis complicated by cerebral edema ($n = 1$), increased heart failure ($n = 1$), necrosis of the anterior abdominal wall and cachexia, developed after gastrostomy ($n = 1$), continued tumor growth between chemotherapy courses ($n = 3$). Twelve patients survived more than 90 days after surgery, 3 patients – more than 2 years. As most of the patients could not swallow, they were administered a nasogastric tube, since a simultaneous gastrostomy increases the duration of a traumatic operation and aggravates the postoperative period.

Conclusion. Multicomponent surgery after radiation therapy results in more often local purulent-necrotic postoperative complications than if the surgery is performed before radiation therapy. High mortality in the first 90 days after surgery ($n = 7$) due to local cancer spread is generally determined by the severe condition of patients with advanced cancer and the concomitant diseases. However, rejection of gastrostomy in favor of nasogastric tube seems reasonable, since several deaths in the early postoperative period may be occurred due to complications associated with gastrostomy.

Key words: total glossectomy, oropharyngeal cancer, combined treatment, radiation therapy, purulent complications, immediate results, early postoperative period, 30-day mortality, gastrostomy, nasogastric tube

For citation: Sikorsky D.V., Podvyaznikov S.O., Kanishcheva N.V. et al. Total glossectomy in multimodal treatment of oropharyngeal cancer: immediate results. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2020;10(1):38–46. (In Russ.).

Введение

Тотальная глоссэктомия – технически сложная для хирурга и крайне тяжелая для пациента операция, проводимая по поводу орофарингеального рака. В связи с этим выявление факторов, способных улучшить результаты глоссэктомии, уменьшить частоту послеоперационных осложнений, повлиять на прогноз или качество жизни пациентов, можно рассматривать как актуальную область исследований. Остроактуальной же эту область делает существующий дефицит научной литературы по данной проблематике.

Поиск в двух крупнейших российских электронных базах научной литературы (Научной электронной библиотеке eLibrary.ru и «Киберленинке») по ключевым словам/словосочетаниям «глоссэктомия», «тотальное удаление языка», «тотальная резекция языка» дал в сумме 15 результатов.

Поиск в PubMed по словосочетанию “total glossectomy” дает в результате 313 источников, из них опубликованных за последние 5 лет – 84, при использовании фильтра «только исследования с участием людей» остается 65, на английском языке – 59. При добавлении к указанному словосочетанию других ключевых словосочетаний “oropharyngeal cancer”, или “oropharyngeal carcinoma”, или “oropharynx, carcinoma”, или “oropharynx, cancer” остается 35 источников, из них за последние 5 лет – всего 4. Не ставя перед собой задачу в данной

работе рассмотреть все эти публикации, подчеркнем, что налицо дефицит научной литературы, посвященной тотальной глоссэктомии, анализу ее исходов и частоты связанных с ней осложнений, а также факторов, влияющих на прогноз.

Кроме того, имеющиеся источники в основном представляют собой описание хирургической техники или анализ серии случаев, причем число оперированных пациентов обычно совсем невелико. Например, M. Laurentjoe и соавт. предлагают новую технику щадящей двусторонней реконструкции языка с помощью лоскута мышц подъязычной кости после тотальной глоссэктомии, иллюстрируя ее применение 3 клиническими примерами¹ [1]. N.T. Haddock и соавт. представили результаты реконструкции языка с помощью лоскута прямой мышцы живота (vertical rectus abdominus myocutaneous) у 8 пациентов после тотальной/субтотальной глоссэктомии [2]. Ученые из японского Национального центра рака, разработав специальную технику реконструкции языка для пациентов с низким индексом массы тела, у которых применение лоскута прямой мышцы живота невозможно, продемонстрировали преимущества этой техники у 20 пациентов [3]. Такое разнообразие методик реконструкции, помимо прочего, указывает и на отсутствие единых представлений об оптимальном способе реконструкции пострезекционного дефекта.

¹Отметим, что использование данного лоскута возможно далеко не во всех случаях при проведении операции на путях лимфооттока шеи, а также при предшествующем облучении зон регионарного лимфооттока.

Даже национальные исследования часто включают всего несколько десятков пациентов. Так, Н. Keski-Säntti и соавт. включили в свой анализ все случаи тотальной и субтотальной глоссэктомии, выполненной в Финляндии в период с 2005 по 2014 г. Таких пациентов оказалось всего 29, причем тотальную глоссэктомию перенесли только 15 из них [4]. В крупных исследовательских центрах число подобных операций также невелико. Например, в Jonsson Comprehensive Cancer Center за 20 лет — в период с 1 января 1995 г. по 31 декабря 2014 г. — тотальная глоссэктомия (как изолированная операция или как часть более обширной резекции) была выполнена у 48 пациентов [5].

Е. I. Chang и соавт., заявившие в 2015 г. в своей работе, что провели крупнейший ретроспективный обзор результатов реконструкции языка свободным лоскутом после глоссэктомии, описали всего 24 случая тотальной глоссэктомии (всего в анализ были включены 268 пациентов)¹ [6].

Такая малочисленность публикаций по теме, особенно на русском языке, могла бы указывать на то, что в данной области не осталось нерешенных вопросов. Однако это не так. Во-первых, высокая летальность пациентов в 1-й год после глоссэктомии определяет актуальность поиска оптимальной стратегии комплексного и комбинированного противоопухолевого лечения.

Отсутствует единое мнение о последовательности применения различных методов лечения (хирургического вмешательства, лучевой терапии, химиотерапии). С одной стороны, неоадьювантная лучевая/химиолучевая терапия может уменьшить объем удаляемых тканей, приостановить рост опухоли, с другой — если операция выполнена после лучевой/химиолучевой терапии, регенерация тканей ухудшается, что осложняет течение послеоперационного периода, может увеличить частоту местных гнойно-некротических осложнений. В разработанных Российским обществом специалистов по опухолям головы и шеи и Ассоциацией онкологов России клинических рекомендациях предлагается считать наиболее эффективной тактикой хирургическое лечение на 1-м этапе с последующим решением вопроса об адьювантной лучевой/химиолучевой терапии в зависимости от результатов морфологического исследования удаленных тканей. В клинических рекомендациях по лечению опухолей головы и шеи, разработанных членами рабочей группы Общенациональной онкологической сети (National Comprehensive Cancer Network) США (версия 2.2018), хирургическое вмешательство и химиолучевая терапия на 1-м этапе лечения рассматриваются как равноправные варианты при раке полости рта и ротоглотки T3–4aN0–1. Но по поводу роли индукционной химиотерапии в лечении рака ротоглот-

ки отсутствует консенсус. Остаточная токсичность после индукционной химиотерапии может осложнять последующее проведение лучевой терапии. Большинство исследований не показали увеличения общей выживаемости при включении в схему лечения химиотерапии. Тем не менее она снижает риск развития отдаленных метастазов. Таким образом, была сформулирована концепция, согласно которой при лечении ряда пациентов индукционная химиотерапия позволяет провести органосохраняющее лечение, избежать калечащих операций и улучшить качество жизни, хотя и не приводит к увеличению общей выживаемости. Существует также тенденция к проведению органосохраняющих вмешательств с использованием современных методик химио- и лучевой терапии. Однако в рассматриваемых случаях невозможно сохранение тканей языка с соблюдением принципов абластики. При планировании комбинированного и комплексного противоопухолевого лечения местная распространенность первичной или рецидивной орофарингеальной опухоли, при которой крайне высок риск наличия не определяемых клиническими и инструментальными методами метастазов в окружающих опухоль тканях, становится показанием к скорейшему началу лучевой/химиолучевой терапии после операции.

Во-вторых, после глоссэктомии формируется обширный послеоперационный дефект тканей, нарушающий функции глотания и требующий дополнительного медицинского вмешательства, которое, в свою очередь, тоже несет операционные риски. Данное обстоятельство может поставить успешность лечения в целом в зависимость от успешности проведения трахеостомии и гастростомии.

Все вышеперечисленное побудило нас подготовить серию публикаций о тотальной глоссэктомии. Данная статья, открывающая эту серию, обобщает наш опыт проведения тотальной глоссэктомии при орофарингеальном раке.

Цель исследования — проанализировать результаты комбинированного противоопухолевого лечения, включающего глоссэктомию, по поводу местно-распространенного и рецидивного плоскоклеточного орофарингеального рака.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ результатов комбинированного и комплексного противоопухолевого лечения 19 пациентов с местно-распространенным и рецидивным плоскоклеточным орофарингеальным раком (рис. 1), у которых в ходе многокомпонентной операции выполнена тотальная глоссэктомия. Все пациенты проходили лечение в Нижегородском областном клиническом онкологическом диспансере с 2009 по 2019 г.

¹К сожалению, в большинстве онкологических диспансеров России рутинное проведение микрохирургической трансплантации невозможно.

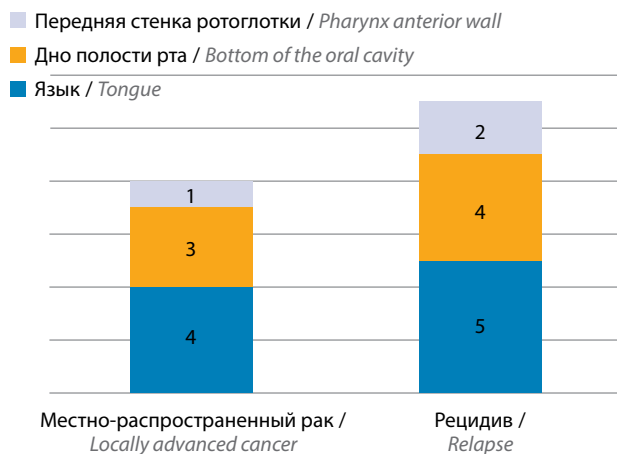


Рис. 1. Распределение оперированных пациентов в зависимости от локализации местно-распространенного и рецидивного плоскоклеточного орорфарингеального рака

Fig. 1. Distribution of operated patients by localization of locally advanced and recurrent oropharyngeal squamous cell cancer

Комбинированное и комплексное противоопухолевое лечение включало выполнение оперативного вмешательства, химио- и лучевую терапию в различных сочетаниях. Лучевая терапия (рис. 2) до операции проведена у 12 пациентов (у 2 из них — химиолучевая терапия). В зависимости от стадии облучение было локальным или с включением регионарных лимфатических узлов. В сложных случаях применялись методики с модуляцией интенсивности (intensity-modulated radiation therapy) или объема (volumetric modulated arc therapy).

До операции у всех пациентов определяли местную распространенность опухолевого процесса, зоны регионарного метастазирования по данным компьютерной и магнитно-резонансной томографии, ультразвукового исследования, ортопантомографии, рентгенографии нижней челюсти. Состояние по шкале Восточной объединенной онкологической группы (Eastern Cooperative Oncology Group scale) оценивалось в 0–1 балл. Большинство пациентов было оперировано на следующие сутки после поступления в стационар.

В ходе операции у всех пациентов осуществлена сегментарная резекция нижней челюсти в связи с массивной инвазией опухоли в надкостницу (выявленной по клиническим признакам и в ходе компьютерной и магнитно-резонансной томографии). Для реконструкции дефекта после тотальной глоссэктомии применяли пекторальный кожно-мышечный лоскут (данный вариант реконструкции считается методом выбора в связи с отсутствием лучевых повреждений донорской зоны).

Ввиду широкой местной распространенности первичной или рецидивной опухоли в обязательном порядке выполнено профилактическое ($n = 5$) или лечебное ($n = 14$) вмешательство на путях регионарного

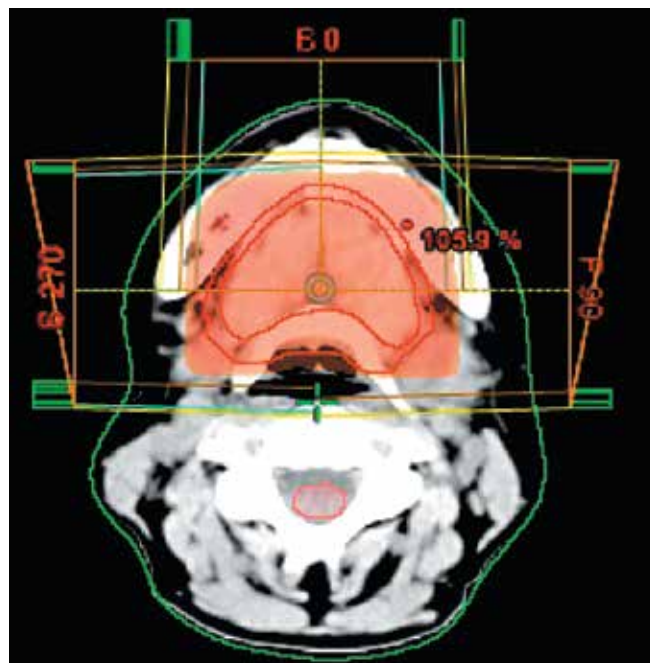
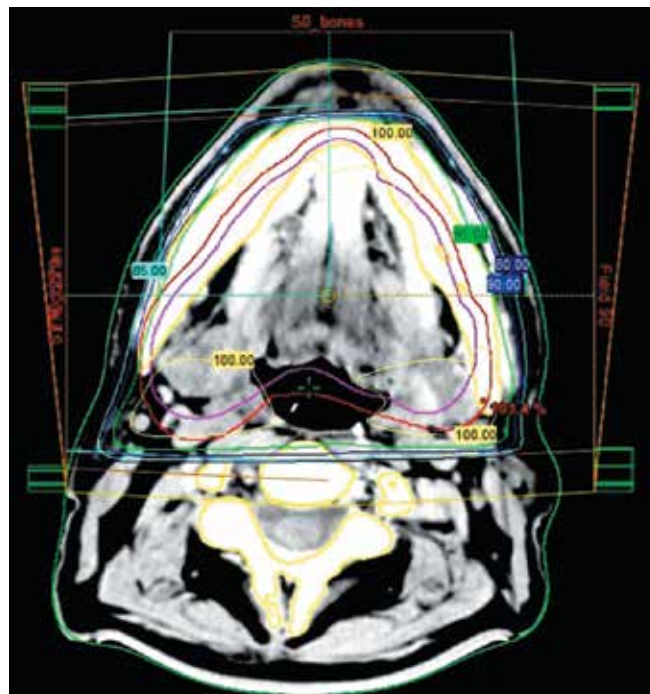


Рис. 2. Пример дозного распределения при 3D-конформной лучевой терапии

Fig. 2. An example of dose distribution during radiation therapy

лимфооттока: фасциально-футлярное иссечение клетчатки шеи ($n = 7$) или радикальная шейная лимфодиссекция — операция Крайла ($n = 12$). В ходе профилактической операции у 2 пациентов обнаружены не выявленные до операции метастазы в 1 лимфатическом узле шеи.

В послеоперационном периоде проведена антибактериальная терапия препаратами широкого спектра

действия с учетом неклостридиальной анаэробной флоры. С целью полной нутритивной поддержки вводили нутрифлекс 40/80 (1000 мл) парентерально в центральную или периферическую вену через перистальтический инфузионный насос, нутризон эдванст диазон (1000 мл) внутрь через зонд. Суммарная энергетическая ценность лекарственных препаратов превышала 3500 ккал и соответствовала рассчитанной потребности.

Расчет выживаемости не проводили в связи с малым числом пациентов, при котором не могут быть получены достоверные результаты даже методами статистического анализа малых выборок. В нашей работе проанализированы показатели, характеризующие течение ближайшего послеоперационного периода, — 30-, 60-, 90-дневная послеоперационная летальность.

Результаты

Местные гнойно-некротические послеоперационные осложнения зарегистрированы у 11 пациентов: I степени (локальное расхождение швов около лоскута) — у 5 пациентов, II степени (краевой некроз лоскута) — у 1 пациента, III степени (нагноение раны на шее на фоне несостоятельности швов) — у 5. При сравнении частоты гнойно-некротических осложнений в зависимости от того, проводилась ли лучевая терапия до операции, отмечено, что при отсутствии лучевой терапии осложнения развились у меньшего числа пациентов (у 4), а степень их тяжести была ниже: I степень — у 3 больных, III степень — у 1. После операции, которой предшествовала лучевая терапия, гнойно-некротические осложнения развились у 7 пациентов, при этом они были более тяжелыми: I степени — у 2 пациентов, II степени — у 1, III степени — у 4.

В течение 30 дней после операции в стационаре умерли 2 пациента, т. е. 30-дневная летальность составила 10,5 %. Причиной смерти стали осложнение гастростомии — профузное кровотечение из стенки желудка ($n = 1$), острый психоз, осложненный отеком головного мозга ($n = 1$).

С 31-го по 60-й день после операции летальный исход зарегистрирован у 2 пациентов. У 1 пациента во время повторной госпитализации по поводу несостоятельности швов наступила смерть на фоне нарастания сердечной недостаточности при полном заживлении раны; у 1 пациента причиной смерти оказался некроз передней брюшной стенки и кахексия, которые развились в амбулаторных условиях после гастростомии. Таким образом, 60-дневная летальность составила 21 %.

С 61-го по 90-й день летальный исход произошел в амбулаторных условиях у 3 пациентов вследствие продолженного опухолевого роста между курсами химиотерапии (цисплатином и 5-фторурацилом). Соответственно, 90-дневная летальность составила 37 %.

Живы более 90 дней после операции 12 пациентов, более 2 лет — 3 пациента.

Следует отметить, что у 2 пациентов на аутопсии выявлены отдаленные метастазы: у одного из них — в легочной ткани и диафрагме, у другого — в надпочечнике и, что является казуистикой, в миокарде.

Реконструкция нижней челюсти не была выполнена из-за невозможности восстановления акта глотания после тотальной глоссэктомии. Другим весомым аргументом против реконструкции нижней челюсти в ходе операции, сопровождающейся глоссэктомией, был риск некроза пекторального лоскута вследствие возможной компрессии его реконструированной дугой нижней челюсти.

В связи с невозможностью сплевывания отходящей мокроты после глоссэктомии эти пациенты остаются пожизненными носителями трахеостомы.

Ввиду невозможности глотания большинству пациентов вводили назогастральный зонд, так как одномоментная гастростомия увеличивает продолжительность травматичной операции и отягощает послеоперационный период из-за ограничения введения пищи в ближайшие послеоперационные сутки.

Клиническое наблюдение

Больная К. Диагноз: рак переднебоковой поверхности языка T3N1M0 III стадии (рис. 3). Состояние после лучевой терапии (СОД 40 Гр), продолжающийся опухолевый рост на фоне проводимой лучевой терапии — радиорезистентный вариант опухоли. Сопутствующий диагноз: сахарный диабет II типа, средней степени тяжести, субкомпенсированный.

По данным рентгенологического и гистологического исследований выявлена фиксация языка опухолевым инфильтратом к телу нижней челюсти с инвазией опухоли в ткани дна полости рта и надкостницы нижней челюсти без истинного врастания в костную ткань.

Выполнено фасциально-фулярное иссечение клетчатки шеи, тотальная глоссэктомия и сегментарная резекция нижней челюсти (рис. 4, 5). Пострезекционный дефект был укрыт пекторальным лоскутом (рис. 6).

Через 8 мес наблюдалась полная адаптация пекторального лоскута в полости рта (рис. 7).

Обсуждение

В недавнем обзоре, посвященном обсуждению современного состояния проблемы лечения плоскоклеточного орофарингеального рака, W. Golusiński и E. Golusińska-Kardach отмечают, что за последние несколько десятилетий в этой области несколько раз произошла «смена курса»: до 1990-х годов основным методом лечения считалось открытое хирургическое вмешательство. Однако из-за того, что после операции часто развивались тяжелые осложнения с утратой важных функций, в 1990-х годах открытая хирургия была в значительной степени вытеснена конкурентной химиолучевой терапией. Однако в то же время появились



Рис. 3. Внешний вид (а) и вид ротовой полости (б) пациентки К. до операции

Fig. 3. Patient K. appearance (a) and oral cavity (b) before surgery



Рис. 4. Операционная рана по окончании резекционного этапа операции: единым блоком выполнено фасциально-футлярное иссечение клетчатки шеи, тотальная глоссэктомия с удалением тканей дна полости рта и сегментарная резекция нижней челюсти (от границы подбородочного отдела и тела нижней челюсти со здоровой стороны до средней трети ветви). Интубация через трахеостому

Fig. 4. Surgical wound at the end of the resection: performed neck dissection, total glossectomy with removed tissues of the bottom of the oral cavity and segmental resection of the mandible (from the chin and mandibular body from the healthy side to the middle third of the ramus). Tracheal intubation

новые, менее травматичные хирургические подходы, такие как трансоральная хирургия с монополярной коагуляцией, которые могли, с одной стороны, снизить тяжесть послеоперационной утраты функций, а с другой — предотвратить развитие поздних токсических эффектов химиолучевой терапии. Рост частоты опухо-

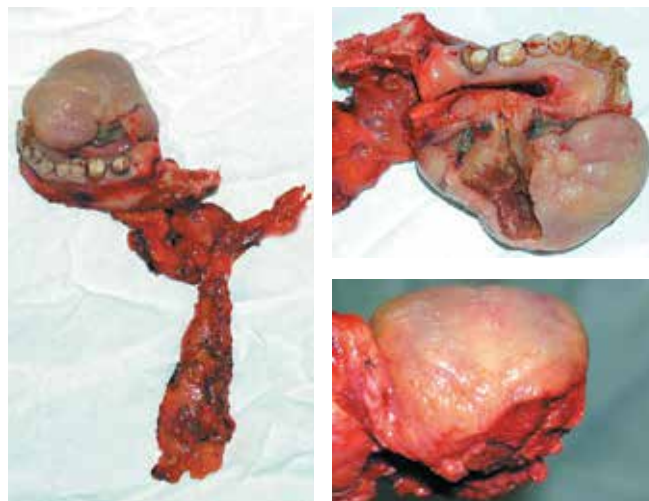


Рис. 5. Макропрепарат. Клетчатка шеи с лимфатическими узлами представлена в соответствии с естественным расположением на шее, справа сверху — лимфатические узлы основания черепа («акцессорной зоны» — уровней IIA–IIB)

Fig. 5. Gross specimen. Neck fiber with lymph nodes as located on the neck, at the top right occipital lymph nodes are shown (“accessory lymph nodes” — levels IIA–IIB)

лей, ассоциированных с вирусом папилломы человека, изменил категорию пациентов с орофарингеальным раком: эти пациенты, как правило, моложе и имеют лучший долгосрочный прогноз. В связи с этим стало вновь актуальным проведение операции на I-м этапе лечения, что позволяет точно установить стадию заболевания и благодаря этому снизить агрессивность послеоперационной химиолучевой терапии. Иначе говоря, авторы предсказывают возвращение хирургии в качестве основного метода лечения рака ротоглотки, но подчеркивают, что многие вопросы остаются нерешенными из-за отсутствия проспективных исследований [7].

В том же обзоре по результатам анализа данных нескольких десятков публикаций сделан вывод о том, что у пациентов с рецидивными опухолями на поздней стадии, у которых операция обычно рассматривается как метод выбора, предшествующая лучевая терапия (первичная или адъювантная) создает много препятствий для успешного исхода «спасательной» операции, поскольку вызывает отек тканей, некроз и хондрит. У пациентов, перенесших предшествующую лучевую терапию, наблюдается большая частота послеоперационных осложнений и худшее заживление ран [7]. Анализ нашей серии случаев позволил выявить ту же тенденцию: при отсутствии дооперационной лучевой терапии осложнения развивались реже и степень их тяжести была ниже, а при проведении лучевой терапии до операции гнойно-некротические осложнения раз-

вивались чаще и были более тяжелыми. Можно предположить, что в тех случаях, когда в связи с распространенностью опухолей в качестве 1-го этапа противоопухолевого лечения была проведена лучевая терапия, способность к регенерации окружающих опухоль тканей ухудшалась, что замедляло заживление и увеличивало частоту нагноений. К сожалению, рандомизировать пациентов на группы и провести статистический анализ нам представлялось невозможным вследствие неоднородности выборки и заведомой несопоставимости групп по возрасту пациентов, распространенности опухоли и т. п. Однако выявленная тенденция, подтверждаемая данными литературы, может быть учтена при планировании лечения и исследований в дальнейшем.

Другая тенденция, наметившаяся при анализе ближайших результатов лечения, это влияние гастростомии на летальность. К сожалению, данных о возможной взаимосвязи этих двух факторов очень мало. М. Udd и соавт. предприняли попытку оценить риск развития связанных с чрескожной эндоскопической гастростомией осложнений у пациентов с различными заболеваниями, в том числе раком головы и шеи. В результате исследования зарегистрированы осложнения у 91 (23 %) пациента, причем у 31 (8 %) пациента — в течение 30 дней использования. У 49 (12 %) пациентов осложнения были серьезными. Зарегистрированы 2 летальных исхода, причиной которых стал перитонит, связанный с гастростомией [8]. В нашем исследовании у 1 пациента смерть наступила вследствие осложнения гастростомии — профузного кровотечения из стенки желудка. Мы считаем, что применение назогастрального зонда более оправданно еще и потому, что одномоментная гастростомия увеличивает продолжительность травматичной операции и отягощает послеоперационный период из-за ограничения введения пищи в ближайшие послеоперационные сутки.

Нужно отметить, что в целом уменьшение потребности в гастростоме — одна из целей при разработке новых подходов к лечению пациентов с оророфарингеальным



Рис. 6. Кожная площадка пекторального лоскута во время адаптации ее в полости рта для укрытия пострезекционного дефекта. Кожа временно фиксирована швами к мышечной ножке для предупреждения случайного отделения ее во время манипуляций с лоскутом. Щечный лоскут взят на держалки и отвернут назад и вверх

Fig. 6. Pectoralis flap during its adaptation in the oral cavity to fill the post-resection defect. The skin is temporarily fixed to the muscle leg with sutures to prevent its accidental separation during procedures. The cheek flap is attached using traction sutures and turned back and up



Рис. 7. Результаты лечения больной К.: а — внешний вид через 8 мес после операции; б — полная адаптация пекторального лоскута в полости рта
Fig. 7. Patient K. Surgical results: a — appearance 8 months after surgery; б — complete adaptation of the pectoralis flap in the oral cavity

раком. Так, Н. White и соавт. считают снижение частоты трахеостомий и гастростомий одним из преимуществ трансоральных операций с применением хирургического робота в сравнении со стандартными открытыми операциями [9]. Вероятно, 30-дневная летальность и частота осложнений не зависят от метода гастростомии (при сравнении чрескожной эндоскопической гастростомии (percutaneous endoscopic gastrostomy) и ее альтернативы, пероральной гастростомии под визуальным контролем (per-oral image-guided gastrostomy) не выявлено статистически значимых различий [10], хотя, по результатам метаанализа [11], при чрескожной эндоскопической гастростомии частота болевого синдрома ниже, чем при пероральной гастростомии под визуальным или рентгенографическим контролем).

Заключение

Высокая летальность в первые 90 дней после операции ($n = 7$) связана с неблагоприятным прогнозом пациентов, которые включены в данное исследование, и обусловлена распространенностью опухоли и поздней стадией заболевания.

Развитие местных гнойно-некротических послеоперационных осложнений регистрируется чаще, если многокомпонентной операции с тотальной глоссектомией предшествовала лучевая терапия.

Обоснованным представляется отказ от гастростомии в пользу введения назогастрального зонда, поскольку в некоторых случаях это позволяет в раннем послеоперационном периоде предотвратить летальный исход от связанных с ней осложнений.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Laurentjoye M., Ricard A.S., Caix P. et al. [Tongue reconstruction with a bilateral infrahyoid flap innervated by Ansa Cervicalis after total glossectomy (In French)]. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 2011;112(6):337–41. DOI: 10.1016/j.stomax.2011.08.015.
2. Haddock N.T., DeLacure M.D., Saadeh P.B. Functional reconstruction of glossectomy defects: the vertical rectus abdominus myocutaneous neotongue. *J Reconstr Microsurg* 2008;24(5):343–50. DOI: 10.1055/s-2008-1080537.
3. Sakuraba M., Asano T., Miyamoto S. et al. A new flap design for tongue reconstruction after total or subtotal glossectomy in thin patients. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2009;62(6):795–9. DOI: 10.1016/j.bjps.2007.09.056.
4. Keski-Säntti H., Bäck L., Lassus P. et al. Total or subtotal glossectomy with laryngeal preservation: a national study of 29 patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2018;275(1):191–7. DOI: 10.1007/s00405-017-4789-z.
5. Han A.Y., Kuan E.C., Mallen-St Clair J. et al. Total glossectomy with free flap reconstruction: twenty-year experience at a tertiary medical center. *Laryngoscope* 2019;129(5):1087–92. DOI: 10.1002/lary.27579.
6. Chang E.I., Yu P., Skoracki R.J. et al. Comprehensive analysis of functional outcomes and survival after microvascular reconstruction of glossectomy defects. *Ann Surg Oncol* 2015;22(9):3061–9. DOI: 10.1245/s10434-015-4386-6.
7. Golusiński W., Golusińska-Kardach E. Current role of surgery in the management of oropharyngeal cancer. *Front Oncol* 2019;9:388. DOI: 10.3389/fonc.2019.00388.
8. Udd M., Lindström O., Mustonen H. et al. Assessment of indications for percutaneous endoscopic gastrostomy – development of a predictive model. *Scand J Gastroenterol* 2015;50(2):245–52. DOI: 10.3109/00365521.2014.927914.
9. White H., Ford S., Bush B. et al. Salvage surgery for recurrent cancers of the oropharynx. *JAMA Otolaryngol Neck Surg* 2013;139:773. DOI: 10.1001/jamaoto.2013.3866.
10. Leeds J.S., McAlindon M.E., Grant J. et al. Survival analysis after gastrostomy: a single-centre, observational study comparing radiological and endoscopic insertion. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010;22(5):591–6. DOI: 10.1097/MEG.0b013e328332d2dd.
11. Biying Y., Xiaolei S. Percutaneous endoscopic gastrostomy versus fluoroscopic gastrostomy in amyotrophic lateral sclerosis (ALS) sufferers with nutritional impairment: A meta-analysis of current studies. *Oncotarget* 2017;8. DOI: 10.18632/oncotarget.22288. Available at: https://www.researchgate.net/publication/320901129_Percutaneous_endoscopic_gastrostomy_versus_fluoroscopic_gastrostomy_in_amyotrophic_lateral_sclerosis_ALS_sufferers_with_nutritional_impairment_A_meta-analysis_of_current_studies.

Вклад авторов

Д.В. Сикорский: разработка дизайна исследования, проведение операций, получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
С.О. Подвязников: разработка дизайна исследования, научное редактирование статьи;
Н.В. Канишева: проведение лучевой терапии, получение данных для анализа, анализ полученных данных;
М.В. Кулигин: проведение операций, получение данных для анализа;
Д.В. Скамницкий: планирование лучевой терапии, получение данных для анализа.

Authors' contributions

D.V. Sikorsky: developing the research design, surgical treatment, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme, article writing;
S.O. Podvyaznikov: developing the research design, scientific editing of the article;
N.V. Kanishcheva: radiotherapy, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;
M.V. Kuligin: surgical treatment, obtaining data for analysis;
D.V. Skamnitsky: planning of radiotherapy, obtaining data for analysis.

ORCID авторов/ORCID of authors

Д.В. Сикорский/D.V. Sikorsky: <https://orcid.org/0000-0002-5475-1219>

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

Н.В. Канищева/N.V. Kanishcheva: <https://orcid.org/0000-0002-0161-1896>

М.В. Кулигин/M.V. Kuligin: <https://orcid.org/0000-0001-6689-1297>

Д.В. Скамницкий/D.V. Skamnitsky: <https://orcid.org/0000-0003-1959-8359>

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: 03.02.2020. **Принята к публикации:** 16.03.2020.

Article submitted: 03.02.2020. **Accepted for publication:** 16.03.2020.

Пункционная трахеостомия при опухолях головы и шеи: обзор литературы и анализ собственного опыта

Ю.В. Алымов¹, А.М. Мудунов¹, С.О. Подвязников², Г. Марголин³

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

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

³Клиника Каролинского института; Швеция, SE-171 77 Стокгольм

Контакты: Алымов Юрий Владимирович allmedperevod@gmail.com

Введение. Пациенты с опухолями головы и шеи зачастую нуждаются в трахеостомии. Данная манипуляция — сложное хирургическое пособие, несущее риск осложнений, в том числе опасных для жизни.

Цель исследования — оценить результаты выполнения пункционной трахеостомии с использованием нового устройства SafeTrach.

Материалы и методы. В исследование включен 21 пациент. У всех пациентов была выполнена трахеостомия с использованием устройства SafeTrach.

Результаты. Среднее время, затрачиваемое на выполнение процедуры, составило $11,8 \pm 3,4$ мин и не коррелировало с индексом массы тела и видом предшествующего лечения ($r = 0,08$, $p = 0,7$ и $r = 0,08$, $p = 0,73$ соответственно). Из всех возможных осложнений трахеостомии лишь в 1 (4,7 %) случае развилось кровотечение в послеоперационном периоде.

Заключение. Описанная методика объединяет в себя все преимущества открытой и пункционной трахеостомии, характеризуется простотой выполнения, не требует эндоскопического контроля, что указывает на целесообразность ее широкого внедрения.

Ключевые слова: опухоли головы и шеи, злокачественные опухоли, перкутанная трахеостомия, пункционная трахеостомия, открытая трахеостомия, методика SafeTrach, осложнения, обструкция верхних дыхательных путей

Для цитирования: Алымов Ю.В., Мудунов А.М., Подвязников С.О., Марголин Г. Пункционная трахеостомия при опухолях головы и шеи: обзор литературы и анализ собственного опыта. Опухоли головы и шеи 2020;10(1):47–54.

DOI: 10.17650/2222-1468-2020-10-1-47-54



Percutaneous dilatational tracheostomy in patients with head and neck tumors: literature review and institutional experience

Yu. V. Alymov¹, A. M. Mudunov¹, S. O. Podvyaznikov², G. Margolin³

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

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

³Karolinska University Hospital, Karolinska Institute; SE-171 77 Stockholm, Sweden

Introduction. Patients with head and neck tumors often require tracheostomy. This procedure represents complex surgical manipulation and is associated with risk of certain complications, including life-threatening.

The study objective is to assess the results of percutaneous tracheostomy with the new SafeTrach technique.

Materials and methods. The study included 21 patients. All patients had a tracheostomy performed using the SafeTrach technique.

Results. Mean duration of tracheostomy with SafeTrach technique was 11.8 ± 3.4 minutes independently of patients' body mass index or previous treatment (correlation coefficients $r = 0.08$, $p = 0.7$ and $r = 0.08$, $p = 0.73$, respectively). Among all possible complications of tracheostomy only 1 (4.7 %) case of bleeding in postoperative period was noted in our study.

Conclusion. The SafeTrach technique combines all the benefits of open and percutaneous tracheostomy. It is characterized by simplicity, it does not require endoscopic control, that indicates the feasibility of its widespread implementation.

Key words: head and neck tumors, malignancies, percutaneous tracheostomy, open tracheostomy, SafeTrach technique, complications, upper airways obstruction

For citation: Alymov Yu.V., Mudunov A.M., Podvyaznikov S.O., Margolin G. Percutaneous dilatational tracheostomy in patients with head and neck tumors: literature review and institutional experience. Opuholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2020;10(1):47–54. (In Russ.).

Введение

В России ежегодно регистрируется более 37 тыс. новых случаев злокачественных опухолей головы и шеи [1]. Пациенты с этими опухолями зачастую нуждаются в наложении трахеостомы. Первая успешная операция по наложению трахеостомы была выполнена французским хирургом Сагон в 1766 г. у 7-летнего мальчика с обструкцией верхних дыхательных путей инородным телом [2]. Сегодня данная процедура считается рутинной: в год выполняется более 300 тыс. трахеостомий.

Выделяют две принципиально отличающиеся техники формирования трахеостомы: открытую и пункционную. При открытой трахеостомии доступ осуществляют тупым и острым путем непосредственно через кожу, послойно под зрительным контролем, после чего производят вскрытие просвета трахеи. При пункционной технике канал через все слои тканей до просвета трахеи формируют с помощью специальной иглы и дилататоров, а правильность траектории и глубину прохождения иглы контролируют со стороны трахеи с помощью бронхоскопа.

Показания к процедуре — высокий риск обструкции дыхательных путей или аспирации (например, на фоне консервативного или хирургического лечения), дыхательная недостаточность вследствие опухолевого стеноза верхних дыхательных путей или неврологических изменений на фоне опухолевого роста с вовлечением возвратного гортанного нерва [2–4]. Более того, предложена даже специальная балльная система оценки необходимости формирования трахеостомы во время хирургического лечения больных злокачественными опухолями головы и шеи (Clinical Assessment Scoring System for Tracheostomy), которая учитывает проведение облучения резецируемой области, объем резекции, объем шейной лимфодиссекции, нарушение целостности нижней челюсти, использование реконструктивно-пластического материала и другие факторы [5].

Несмотря на постоянное совершенствование методик выполнения, трахеостомия остается сложной манипуляцией, ассоциированной с риском осложнений, которые в 1–2 % случаев заканчиваются летально [6].

Одно из значимых осложнений трахеостомии — пневмоторакс и подкожная эмфизема, развивающиеся вследствие непосредственного повреждения плевры во время процедуры. Частота развития данного осложнения может достигать 17 % случаев [6].

Не менее важным и потенциально летальным осложнением считается кровотечение из области трахеостомы, которое возникает в 5 % случаев [7]. Чаще всего источником кровотечения являются передние яремные вены. Кроме того, кровотечение может наблюдаться из непарной или нижних щитовидных артерий, собственно ткани щитовидной железы, грануляционной ткани в области трахеостомы, слизистой

оболочки трахеи и, крайне редко, из внутренней яремной вены, общей сонной артерии или дуги аорты из-за некроза стенки трахеи и сосуда вследствие сдавливания трахеостомой при длительном ее стоянии в непосредственной близости к последнему [8]. Как факторы риска развития кровотечения рассматриваются низкая точка формирования трахеостомы, коагулопатия, перенесенные операции или лучевая терапия в зоне трахеостомии, ожирение, анатомические особенности пациентов, высокое давление в манжете или смещение канюли с травмированием слизистой оболочки трахеи [9].

Установка трахеостомической канюли за пределы просвета трахеи или смещение канюли с выходом из трахеи встречается крайне редко — не более чем в 1,5 % случаев [10, 11]. Однако данное осложнение считается одним из самых грозных, так как сопровождается асфиксией и 50 % летальностью [12]. Наиболее высок риск у пациентов с ожирением в связи с увеличением расстояния между поверхностью кожи и трахеей, что ухудшает визуализацию просвета последней [13].

Перфорация задней стенки трахеи — не менее опасное осложнение пункционной трахеостомии. Клиническими симптомами перфорации являются медиастинальная эмфизема, пневмоторакс, выраженная подкожная эмфизема и дыхательная недостаточность [14].

Более того, следует отметить, что трахеостома из-за выделения легочного секрета является зоной, predisposing к бактериальной контаминации [6]. Нужно учитывать, что у пациентов с шейной лимфодиссекцией открытая трахеостомия вследствие растяжения и тракции тканей может сопровождаться формированием соустья между зоной трахеостомы и раной в области шеи, что повышает риск инфицирования мягких тканей шеи, нарушения адекватности вакуумного дренирования и увеличивает сроки восстановления пациента.

Открытая и пункционная техники трахеостомии имеют свои достоинства и недостатки. Основным недостатком открытой трахеостомии заключается в том, что она должна выполняться исключительно хирургом, владеющим навыком данной манипуляции [15]. Пункционная трахеостома может быть сформирована как хирургом, так и анестезиологом-реаниматологом, однако для снижения риска осложнений необходимы эндоскопический контроль и неизменная анатомия верхних дыхательных путей [16, 17], при этом последнее условие зачастую не может быть соблюдено у больных злокачественными опухолями головы и шеи. Применение эндоскопа нарушает вентиляцию легких, что при увеличении длительности пункционной трахеостомии может оказаться критичным для больного. Кроме того, имеется риск повреждения эндоскопа пункционной иглой, что существенно увеличит затраты клиники (стоимость эндоскопа составляет порядка



Рис. 1. Устройство SafeTrach для выполнения пункционной трахеостомии (а) и набор дилататоров (б)
 Fig. 1. Percutaneous tracheostomy set SafeTrach (a) and a set of dilators (б)

5 тыс. евро) [15]. Отметим, что даже при эндоскопическом контроле риск повреждения задней стенки трахеи все равно присутствует. Он зависит в большей степени от опыта хирурга, выполняющего манипуляцию, и качества визуализации просвета трахеи.

Согласно метаанализу, в который было включено 24 исследования, отсутствуют статистически значимые различия в уровне риска развития жизнеугрожающих осложнений при формировании трахеостомы открытым и пункционным способом (отношение рисков 0,01, 95 % доверительный интервал 0,03–0,04, $p = 0,67$). В метаанализе также сделан вывод о более низком риске инфекционных осложнений после пункционной трахеостомии, но более высокой частоте возникновения технических сложностей, потребовавших перехода к открытой операции [18].

С целью решения описанных проблем, в особенности у пациентов с опухолями головы и шеи и измененной анатомией дыхательных путей, снижения рисков при сохранении преимуществ пункционной трахеостомии перед открытой шведские ученые разработали инновационную технику SafeTrach [19]. Она заключается в применении специального устройства для трахеостомии, состоящего из двух ножек, иглы и дилататоров (рис. 1). Техника выполнения трахеостомии с применением данного устройства заключается в то, что внутреннюю ножку вводят в просвет интубационной трубки, после чего подсоединяют наружную ножку с иглой в иглодержателе, затем происходит смыкание ножек устройства, сопровождающееся прокалыванием кожи, мягких тканей шеи и трахеи. При этом аппарат устроен таким образом, что ротация наружной ножки относительно внутренней невозможна, в связи с чем при их смыкании игла всегда попадает на защитную пластину, что сводит к нулю риск повреждения задней стенки трахеи (рис. 2).

После прокола в иглу вводят проводник, а устройство извлекают из верхних дыхательных путей пациента. По проводнику в просвет трахеи вводят дилататоры

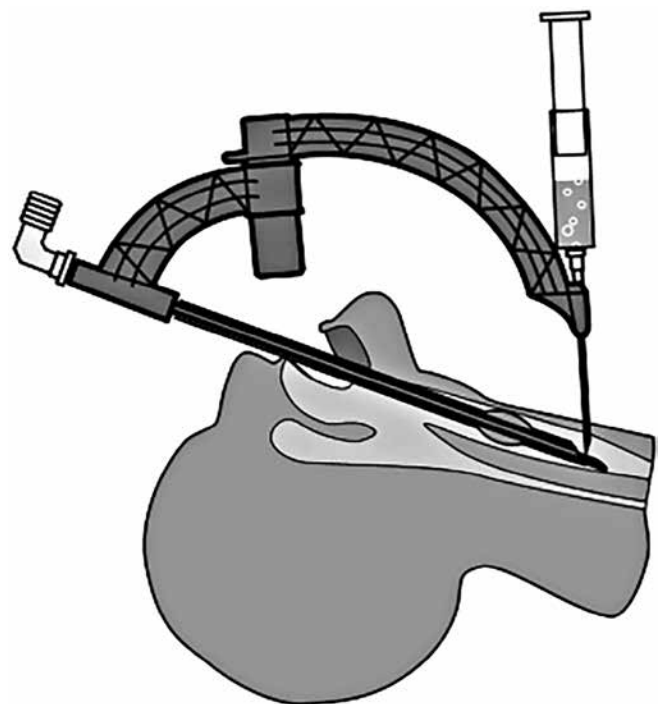


Рис. 2. Схема выполнения начального этапа пункционной трахеостомии с применением аппарата SafeTrach (адаптировано из [15])

Fig. 2. Scheme of the first step of puncture tracheostomy with SafeTrach (adapted from [15])

для расширения стомы до размеров трахеостомической трубки.

Авторы разработки указывают, что преимущество техники SafeTrach также состоит в точности выполнения процедуры без необходимости эндоскопического контроля даже у пациентов со сложной анатомией верхних дыхательных путей. Высокая точность достигается благодаря особенностям конструкции устройства и его введению через эндотрахеальную трубку. Немаловажно также, что во время выполнения процедуры не прерывается вентиляция легких благодаря возможности подключения аппарата искусственной вентиляции легких

(ИВЛ) к внутренней ножке устройства SafeTrach. Более того, такая техника трахеостомии экономит время и кадровые ресурсы: средняя продолжительность пункционной трахеостомии составляет 11,5 мин, при этом она может быть выполнена одним специалистом. В ходе проведенного разработчиками исследования безопасности устройства не было выявлено ни одного случая повреждения задней стенки трахеи, частота периоперационного кровотечения также была низкой (развилось у 4 из 17 пациентов), при этом кровотечение было незначительным и купировалось путем тампонады при установке трахеостомической трубки [15].

С учетом описанных разработчиками преимуществ техники SafeTrach было принято решение об апробации методики и внутренней оценке ее целесообразности на базе хирургического отделения опухолей головы и шеи Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина.

Материалы и методы

В исследование был включен 21 пациент в возрасте от 28 до 81 года (медиана 61 год). Все пациенты находились на хирургическом лечении в хирургическом отделении опухолей головы и шеи Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина с декабря 2018 г. по февраль 2020 г. (табл. 1). Среди пациентов было 13 (61,9 %) мужчин и 8 (38,1 %) женщин. Индекс массы тела варьировал от 20,2 до 36,8 кг/м² (в среднем 24,6 кг/м²), при этом доля пациентов с ожирением составила 28,6 % ($n = 6$). В большинстве случаев (76,3 %) диагностирован плоскоклеточный рак. Одновременное замещение пострезекционных дефектов было необходимо подавляющему большинству пациентов (90,5 %), при этом в качестве реконструктивно-пластического материала с одинаковой частотой использовались аутогенные трансплантаты на микрососудистых анастомозах ($n = 9$) и ротируемые мягкотканые лоскуты на сосудистой ножке ($n = 10$).

В 20 случаях трахеостома была сформирована превентивно ввиду высокого риска обструкции дыхательных путей, обусловленного большим объемом хирургического лечения и наличием сопутствующих заболеваний или онкологического лечения в анамнезе. В 1 случае показанием к формированию трахеостомы стал субкомпенсированный стеноз, возникший вследствие сдавления трахеи опухолью. Следует отметить, что все трахеостомии выполнены одним и тем же хирургом.

Методика выполнения трахеостомии с применением устройства SafeTrach

После интубации пациента в течение короткого времени (не более 15 с) отсоединяли аппарат ИВЛ от эндотрахеальной трубки и вводили в интубационную трубку внутреннюю ножку устройства SafeTrach.

Таблица 1. Характеристики пациентов, перенесших трахеостомию по методике SafeTrach

Table 1. Characteristics of patients that have undergone tracheostomy with SafeTrach technique

Параметр Parameter	Число пациен- тов, абс. (%) Number of patients, abs. (%)
Пол: Gender:	
мужской male	13 (61,9)
женский female	8 (38,1)
Локализация первичной опухоли: Primary tumor location:	
язык tongue	8 (38,1)
нижняя челюсть mandible	7 (33,3)
ротоглотка oropharynx	3 (14,2)
дно полости рта floor of the oral cavity	1 (4,8)
слизистая оболочка щеки cheek mucosa	1 (4,8)
поднижнечелюстная слюнная железа submandibular salivary gland	1 (4,8)
Гистологический тип опухоли: Histological tumor type:	
плоскоклеточный рак squamous cell carcinoma	16 (76,3)
остеосаркома osteosarcoma	3 (14,2)
аденокарцинома adenocarcinoma	2 (9,5)
Предшествующее специализированное лечение: Specialized treatment in the past:	
да yes	9 (42,9)
нет no	12 (57,1)
Шейная лимфодиссекция: Cervical lymph node dissection:	
односторонняя unilateral	11 (47,6)
двусторонняя bilateral	5 (23,8)
нет no	5 (23,8)
Реконструктивно-пластический компонент: Reconstructive component:	
да yes	19 (90,5)
нет no	2 (9,5)
Вариант замещения дефекта: Variant of defect repair:	
свободный трансплантат на микро- сосудистых анастомозах free graft with microvascular anastomoses	9 (42,9)
перемещенный лоскут на сосудистой ножке transferred flap with a vascular pedicle	10 (47,6)



Рис. 3. Интраоперационная фотография. Внутренняя ножка устройства SafeTrach введена в просвет интубационной трубки и трахеи, после чего к внутренней ножке подключен аппарат искусственной вентиляции легких

Fig. 3. Intraoperative photo. The SafeTrach inner shank is introduced into the orotracheal tube with subsequent connection of a ventilator to the inner shank

После этого к внутренней ножке подсоединяли аппарат ИВЛ (рис. 3).

Затем подсоединяли наружную ножку устройства с держателем для пункционной иглы, корректировали положение устройства SafeTrach относительно точки пункции, после чего производили надрез кожи в точке пункции и собственно пункцию. В клиническом примере, которым иллюстрируется применение устройства SafeTrach, осуществлялся дополнительный контроль траектории прокола трахеи с помощью эндоскопии (рис. 4) (что можно заменить на присоединение шприца с физиологическим раствором к пункционной игле и визуализацию поступления воздуха в шприц). После этого вводили проводник в просвет иглы, после чего ее извлекали (рис. 5). Затем расширяли просвет трахеостомы с помощью дилататоров (рис. 6).

Процедуру завершали постановкой трахеостомической трубки, извлечением устройства с интубационной трубкой из верхних дыхательных путей пациента и подсоединением аппарата ИВЛ к трахеостомической трубке (рис. 7).

Следует отметить, что суммарное нахождение пациента без ИВЛ не превышало 30 с и включало в себя начальный этап введения внутренней ножки устройства SafeTrach в интубационную трубку и конечный этап реинтубации.

Результаты

Анализ результатов показал, что время, затрачиваемое на постановку пункционной трахеостомы, варьировало от 8 до 21 мин (в среднем $11,8 \pm 3,4$ мин, медиана 11 мин). Не выявлено корреляционной связи между длительностью манипуляции и индексом массы тела пациентов ($r = 0,08$, $p = 0,7$) или наличием специализированного лечения в анамнезе ($r = 0,08$, $p = 0,73$).

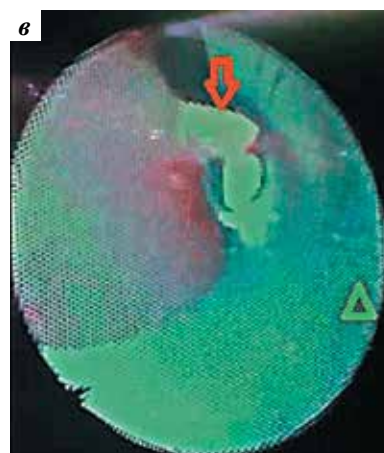
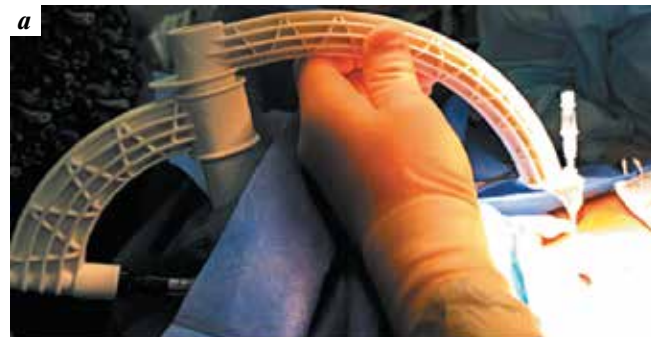


Рис. 4. Интраоперационная фотография. После сборки устройства SafeTrach его положение корректируют относительно точки прокола (а). Прокол трахеи под эндоскопическим контролем (б). Кончик иглы после прокола упирается в металлическую пластинку, предохраняющую заднюю стенку трахеи от повреждения (в). Красной стрелкой отмечен кончик иглы в просвете трахеи, зеленым треугольником — металлическая пластинка внутренней ножки устройства SafeTrach

Fig. 4. After assembling the SafeTrach, it is adjusted for the right position of the puncture (a). Puncture of the trachea under endoscopic control (b). After puncture, the tip of the needle hits the metal plate, which protects the back wall of the trachea from damage (в). A red arrow indicates the tip of the needle in the trachea; a green triangle indicates a metal plate of the SafeTrach inner shank

Обнаружена статистически значимая обратная корреляционная связь между длительностью манипуляции и количеством манипуляций, выполненных хирургом ($r = -0,84$, $p < 0,001$) (рис. 8), т. е. единственным значимым фактором, влияющим на продолжительность трахеостомии, оказался опыт хирурга. Более того, даже в случае экстренной трахеостомии по поводу субкомпенсированного стеноза время, прошедшее с момента

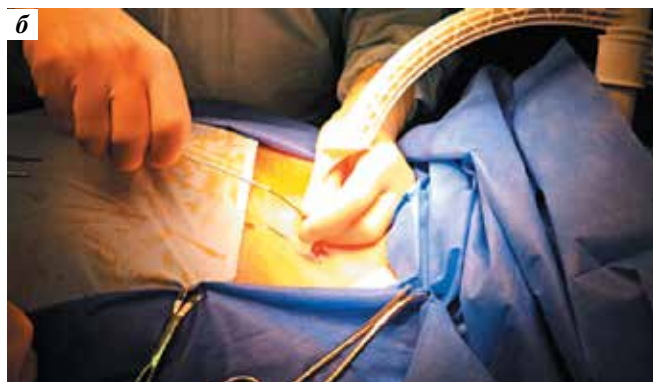


Рис. 5. Интраоперационная фотография. Этап введения проводника в просвет трахеи (а) и извлечения пункционной иглы (б)

Fig. 5. Intraoperative photo. Introduction of the guide wire into the trachea (a) and withdrawn of the puncture needle (b)

введения внутренней ножки устройства SafeTrach до постановки трахеостомической трубки, было сопоставимо со средней продолжительностью манипуляции в выборке и равнялось 12 мин.

За время исследования не зарегистрировано ни одного случая таких опасных осложнений, как повреждение задней стенки трахеи пункционной иглой, пневмоторакс, подкожная эмфизема (табл. 2). Не было также случаев миграции канюли из просвета дыхательных путей. Необходимо отметить, что в большинстве случаев ($n = 18$) трахеостомическая трубка надежно фиксировалась четырьмя отдельными узловыми швами к кожным покровам, что, вероятно, также снижало риск указанного осложнения.

В 1 (4,7 %) случае на 9-е сутки после хирургического лечения возникло кровотечение из передней яремной вены, которое было остановлено путем лигирования сосуда в условиях перевязочной. Наиболее вероятной причиной этого осложнения послужил некроз стенки сосуда вследствие сдавливания в точке длительного контакта с трахеостомической трубкой. Частота развития кровотечения из области трахеостомы в исследуемой выборке не превышала 5 %, что соответствует данным литературы. Наиболее целесообразным



Рис. 6. Интраоперационная фотография. По струне в просвет трахеи поочередно вводят дилататоры, сначала малого (а), а затем большего диаметра (б)

Fig. 6. Intraoperative photo. Dilators are successively introduced using the guide wire, starting from the one with small diameter (a) and then the one with a larger diameter (b)



Рис. 7. Интраоперационная фотография. Трахеостомическая канюля установлена и фиксирована к коже узловыми швами, чтобы предотвратить смещение в верхних дыхательных путях. Подключен аппарат искусственной вентиляции легких

Fig. 7. Intraoperative photo. The tracheostomy cannula is installed and fixed to the skin by nodular sutures to prevent its displacement in the upper respiratory tract. A mechanical ventilator is connected

методом профилактики описанного осложнения представляется визуальный контроль раны после пункционной трахеостомии с превентивным лигированием прилежащих крупных сосудов.

Таблица 2. Частота периоперационных осложнений после формирования пункционной трахеостомы по методике SafeTrach

Table 2. Incidence of postoperative complications after puncture tracheostomy with SafeTrach technique

Вид осложнения Complication	Число случаев, абс. (%) Number of cases, abs. (%)
Кровотечение Bleeding	1 (4,7)
Повреждение задней стенки трахеи Damage to the posterior wall of the trachea	0
Смещение канюли в дыхательных путях Cannula dislocation in the respiratory path	0
Пневмоторакс Pneumothorax	0
Подкожная эмфизема Subcutaneous emphysema	0
Сообщение трахеостомы с зоной лимфодиссекции Communication between the tracheostomy tube and the area of lymph node dissection	0

Важно отметить, что методика выполнения пункционной трахеостомы предполагает минимальный объем операционной травмы (рассечения и разрывов тканей) по сравнению с открытой методикой, при которой необходимо растягивание тканей крючками Фарабефа и осуществление доступа к трахее тупым и острым путем. В результате размер трахеостомы максимально соответствует диаметру канюли, что должно существенно снизить риск сообщения зоны трахеостомы с областью раны на шее после лимфодиссекции и риск возникновения проблем, ассоциированных с функционированием дренажей и скоростью заживления раны. В ходе нашего исследования не было зафиксировано ни одного случая сообщения трахеостомы с шейной раной.

Заключение

Наш опыт формирования пункционной трахеостомы с применением методики SafeTrach у пациентов

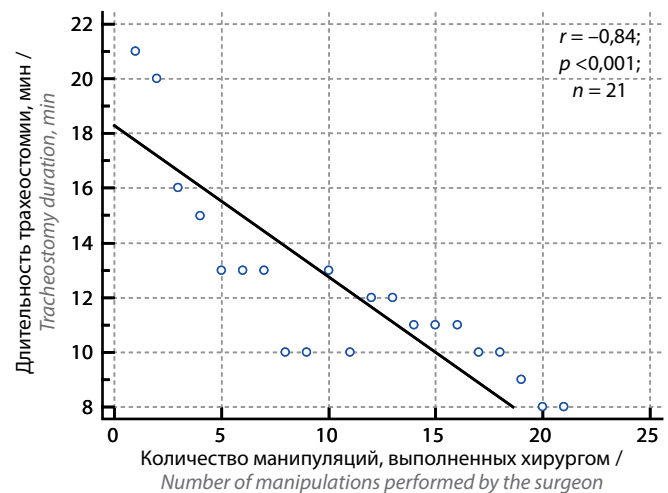


Рис. 8. Корреляция между длительностью трахеостомии и количеством манипуляций, выполненных хирургом (опытом хирурга)

Fig. 8. Correlation between the duration of tracheostomy and the number of manipulations performed by the surgeon (surgeon's experience)

со злокачественными опухолями головы и шеи ($n = 21$) свидетельствует о простоте выполнения манипуляции, увеличении скорости проведения процедуры по мере накопления опыта хирурга, отсутствии необходимости эндоскопического контроля правильности постановки трахеостомы.

Данная методика оказалась безопасной: осложнения, за исключением 1 случая нетяжелого кровотечения в послеоперационном периоде, отсутствовали. Это кровотечение было легко купировано.

Отдельно хотелось бы подчеркнуть такое преимущество метода, как применимость у пациентов с выраженными анатомическими изменениями, ассоциированными с наличием опухоли. В нашем исследовании данная ситуация характеризовалась опухолевым сдавлением трахеи извне, при этом скорость формирования трахеостомы и риск развития осложнений оказались сопоставимы с показателями исследуемой выборки в целом.

Методика SafeTrach объединяет в себя все преимущества открытой и пункционной техники и, по всей видимости, представляет собой отличный вариант для пациентов со злокачественными опухолями головы и шеи, нуждающихся в трахеостомии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2018. 250 с. Доступно по: http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2017.pdf. [Malignant tumors in Russia in 2017 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertzena, 2018. 250 p. (In Russ.) Available at: http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2017.pdf.]
2. Hathiram B.T., Rai R., Wäve P., Khattar V.C. Tracheostomy in head and neck cancers. Otorhinolaryngol Clin 2010;2(1):53–60. DOI: 10.5005/jp-journals-10003-1017.
3. Dougherty T.B., Nguyen D.T. Anesthetic management of the patient scheduled for head and neck cancer surgery. J Clin Anesth 1994;6(1):74–82. DOI: 10.1016/0952-8180(94)90125-2.
4. Паршин В.Д. Трахеостомия: показания, техника, осложнения и их лечение. М.: Гэотар-медиа, 2008. 173 с. [Parshin V.D. Tracheostomy: indications,

- technique, complications and their treatment. Moscow: Geotar-Media, 2008. 173 p. (In Russ.).
5. Gupta K., Mandlik D., Patel D. et al. Clinical assessment scoring system for tracheostomy (CASST) criterion: objective criteria to predict pre-operative the need for a tracheostomy in head and neck malignancies. *J Craniomaxillofac Surg* 2016;44(9):1310–3. DOI: 10.1016/j.jcms.2016.07.008.
 6. Cipriano A., Mao M.L., Hon H.H. et al. An overview of complications associated with open and percutaneous tracheostomy procedures. *Int J Crit Illn Inj Sci* 2015;5(3): 179–88. DOI: 10.4103/2229-5151.164994.
 7. Bradley P.J. Bleeding around a tracheostomy wound: what to consider and what to do? *J Laryngol Otol* 2009;123(9):952–6. DOI: 10.1017/S002221510900526X.
 8. Thoracic trauma and critical care. Ed. by R. Karmy-Jones, A.B. Nathens, E.J. Stern. Boston: Springer Science and Business Media, 2012. 592 p.
 9. Simon M., Metschke M., Braune S.A. et al. Death after percutaneous dilatational tracheostomy: a systematic review and analysis of risk factors. *Crit Care* 2013;17(5):R258. DOI: 10.1186/cc13085.
 10. Mirza S., Cameron D.S. The tracheostomy tube change: a review of techniques. *Hosp Med* 2001;62(3):158–63. DOI: 10.12968/hosp.2001.62.3.1536.
 11. Bernard A.C., Kenady D.E. Conventional surgical tracheostomy as the preferred method of airway management. *J Oral Maxillofac Surg* 1999;57(3):310–5. DOI: 10.1016/s0278-2391(99)90679-1.
 12. Rajendram R., Khan M.F., Joseph A. Tracheostomy tube displacement: an update on emergency airway management. *Ind J Respir Care* 2017;6:800. DOI: 10.4103/ijrc.ijrc_12_17.
 13. Ahuja H., Mathai A.S., Chander R., Mathew A.E. Case of difficult tracheostomy tube insertion: a novel yet simple solution to the dilemma. *Anesth Essays Res* 2013;7(3):402–4. DOI: 10.4103/0259-1162.123272.
 14. Deganello A., Sofra M.C., Facciolo F., Spriano G. Tracheotomy-related posterior tracheal wall rupture, trans-tracheal repair. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2007;27(5):258–62.
 15. Ullman J., Karling J., Margolin G. A new safe and cost-effective percutaneous dilatational tracheotomy: SafeTrach. *Acta Otolaryngol* 2016;136(6):598–605. DOI: 10.3109/00016489.2016.1139746.
 16. Madsen K., Guldager H., Rewers M. et al. Guidelines for percutaneous dilatational tracheostomy (PDT) from Danish Society of Intensive Care Medicine (DSIT) and the Danish Society of Anesthesiology and Intensive Care Medicine (DASAIM). *Dan Med Bull* 2011;58(12):C4358.
 17. Batuwitage B., Webber S., Glossop A. Percutaneous tracheostomy. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain* 2014;14:268–72.
 18. Klotz R., Probst P., Deininger M. et al. Percutaneous *versus* surgical strategy for tracheostomy: a systematic review and meta-analysis of perioperative and post-operative complications. *Langenbecks Arch Surg* 2018;403(2):137–49. DOI: 10.1007/s00423-017-1648-8.
 19. Margolin G., Ullman J., Karling J. A new technique for percutaneous tracheotomy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2017;156(5):966–8. DOI: 10.1177/0194599817697047.

Вклад авторов

Ю.В. Алымов: обзор публикаций по теме статьи, анализ информации, написание текста статьи;

А.М. Мудунов: проведение операций, научное редактирование статьи;

С.О. Подвязников: научное редактирование статьи;

Г. Марголин: разработка методики SafeTrach, обзор публикаций по теме статьи, научное редактирование текста статьи.

Authors' contributions

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

A.M. Mudunov: performing surgery, scientific editing of the article;

S.O. Podvyaznikov: scientific editing of the article;

G. Margolin: invention of SafeTrach, reviewing of publications of the article's theme, scientific editing of article.

ORCID авторов/ORCID of authors

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

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

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

Г. Марголин/G. Margolin: <https://orcid.org/0000-0002-4693-2781>

Конфликт интересов.

Г. Марголин является изобретателем методики и устройства SafeTrach, а также одним из акционеров компании SafeTrach AB. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. Gregori Margolin is the inventor of SafeTrach and shareholder in the company SafeTrach AB. Other 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: 09.02.2020. Принята к публикации: 17.03.2020.

Article submitted: 09.02.2020. Accepted for publication: 17.03.2020.

Использование свободного лучевого лоскута для замещения сложных послеоперационных дефектов при комбинированном и комплексном лечении больных местно-распространенным плоскоклеточным раком полости рта

Х. Чень^{1,2}, А.М. Мудунов^{1,2}, Р.И. Азизян², И.Н. Пустынский^{2,3}, О.А. Саприна², М.В. Болотин²

¹ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России; Россия, 119991 Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

³ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1

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

Цель исследования — изучение непосредственных и отдаленных результатов использования свободного лучевого лоскута для замещения сложных дефектов при комбинированном и комплексном лечении больных местно-распространенным плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта.

Материалы и методы. В отделении опухолей головы и шеи Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина в 2010–2018 гг. у 28 больных местно-распространенным плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта (20 женщин и 8 мужчин в возрасте от 23 лет до 71 года) выполнено хирургическое удаление опухоли с одномоментной пластической реконструкцией дефекта свободным реvascularизированным лучевым лоскутом. У 10 пациентов был рак слизистой оболочки щеки, у 8 — языка, у 6 — дна полости рта, у 2 — ретромолярной области, у 1 — твердого неба, у 1 — альвеолярного отростка нижней челюсти. Первичные формы рака были у 17 больных, рецидивные — у 4, остаточные (после лучевого или химиолучевого лечения) — у 7.

Результаты. Полное приживление лучевого лоскута наблюдалось в 96,4 % случаев. При послеоперационном гистологическом исследовании установлено, что края резекции во всех случаях были свободными от опухоли. В послеоперационном периоде возникли следующие осложнения: полный некроз лоскута — у 1 пациента с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, краевой некроз лоскута — у 2 пациентов (в обоих случаях раны, возникшие после отторжения некротических тканей, зажили вторичным натяжением), тромбоз суральных вен голени — у 1 пациента, кровотечение из острой язвы желудка на 6-е сутки после операции — у 1 пациента, при этом экстренный гемостаз был выполнен эндоскопическим методом. Летальных исходов не зарегистрировано. Длительность послеоперационного периода составила в среднем 14 дней. При последующем наблюдении пациентов рецидивы опухоли в полости рта возникли у 4 (14,3 %) больных, рецидивы регионарных метастазов — у 2 (7,1 %). Отмечены хорошие эстетические и функциональные результаты. Адекватное восстановление функций дыхания, жевания, глотания и речи позволило обеспечить полноценную реабилитацию пациентов. Лучевой лоскут во всех случаях был хорошо адаптирован к органам полости рта и соответствовал по толщине и консистенции окружающим тканям.

Заключение. Использование свободного лучевого лоскута позволяет успешно выполнять реконструкцию обширных и сложных дефектов после хирургического удаления местно-распространенных первичных и рецидивных форм плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта различной локализации. Благодаря хорошим регенераторным возможностям лоскута дооперационная лучевая терапия не влияет на частоту местных осложнений. Наблюдается полноценное восстановление жизненно важных функций полости рта, хорошие эстетические и функциональные результаты.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак слизистой оболочки полости рта, хирургическое лечение, реконструкция, лучевой лоскут, отдаленные результаты, осложнения

Для цитирования: Чень Х., Мудунов А.М., Азизян Р.И. и др. Использование свободного лучевого лоскута для замещения сложных послеоперационных дефектов при комбинированном и комплексном лечении больных местно-распространенным плоскоклеточным раком полости рта. Опухоли головы и шеи 2020;10(1):55–64.

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

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

³N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia

The study objective is to assess immediate and long-term results of replacing complex defects with a free radial forearm flap in the multimodal treatment of patients with locally advanced oral cavity squamous cell carcinoma.

Materials and methods. Twenty eight patients (20 women and 8 men aged 23 to 71 years) with locally advanced oral cavity squamous cell carcinoma (including 10 buccal cancers, 8 carcinomas of tongue, 6 carcinomas of the floor of the mouth, 2 retromolar area carcinomas, 1 carcinoma of the hard palate and 1 carcinoma of alveolar region of the lower jaw) underwent tumor surgery with simultaneous plastic reconstruction of the defect using radial forearm free flap at the department of head and neck tumors of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology within 2010–2018. Primary tumors were detected in 2 patients and 11 patients had residual ($n = 7$) or recurrent ($n = 4$) tumors after radiotherapy or chemoradiotherapy.

Results. An overall success rate was 96.4 %. Postoperative histology revealed that there were no tumor cells at the resection edges. Postoperative complications included: complete flap necrosis in 1 patient with severe concomitant diseases, marginal flap necrosis in 2 patients (in both cases after the necrotic tissue had rejected, wounds were healed by secondary intention), sural veins thrombosis in 1 patient, acute peptic ulcer bleeding on the 6th day after surgery in 1 patient treated with emergency endoscopic hemostasis. No lethal outcomes were reported. Postoperative period lasted in average 14 days. Upon subsequent observation tumor relapse in the oral cavity occurred in 4 (14.3 %) patients, relapses of regional metastases – in 2 (7.1 %). Good aesthetic and functional results were noted. Adequate restoration of breathing, chewing, swallowing and speaking resulted in a full patients' rehabilitation. In all cases, the radial flap adapted well to the oral cavity organs and corresponded to the surrounding tissues in thickness and consistency.

Conclusion. Use of a radial forearm free flap makes it possible to successfully reconstruct extensive and complex defects after surgery of locally advanced primary and recurrent forms of oral cavity squamous cell cancer of various locations. Due to flap's high regenerative capabilities, preoperative radiation therapy does not affect the frequency of local complications. It allows restoring vital functions of the oral cavity and achieving good aesthetic and functional results.

Key words: oral cavity squamous cell cancer, surgery, reconstruction, radial flap, long-term results, complications

For citation: Chen H., Mudunov A.M., Azizian R.I. et al. Free radial forearm flap for reconstruction of postoperative defects in combined and complex treatment of patients with locally-advanced squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2020;10(1):55–64. (In Russ.).

Введение

Рак слизистой оболочки полости рта — одно из наиболее распространенных и агрессивных злокачественных новообразований головы и шеи [1, 2]. В настоящее время отмечается рост заболеваемости злокачественными опухолями полости рта. Число впервые выявленных случаев данной патологии в России за последние 10 лет увеличилось на 35 %, достигнув 9739 в 2018 г. Грубый показатель заболеваемости увеличился с 5,08 случая на 100 тыс. человек в 2009 г. до 6,63 в 2018 г. Средний возраст больных составил 61 год, соотношение мужчин и женщин — 2,2 : 1 [3].

Частота ранней диагностики заболевания за тот же период времени не увеличилась. Больные с I и II стадиями рака полости рта составили в 2017 г. 36,4 %, а местно-распространенные формы новообразований III или IV стадии выявлены более чем у 60 % больных. Большая частота распространенных, запущенных форм опухолей, агрессивное клиническое течение заболевания становятся причинами того, что данная патология занимает одно из первых мест среди причин онкологической смертности, в том числе лиц трудоспособного возраста. Так, в структуре смертности от злокачественных опухолей мужчин в возрасте 40–59 лет рак полости рта и глотки находится в России на 3-м месте,

уступая лишь раку легкого и раку желудка [4]. Улучшение результатов лечения больных раком слизистой оболочки полости рта считается актуальной проблемой современной онкологии и зависит от многих обстоятельств, среди которых наибольшее значение имеют совершенствование ранней диагностики, профилактики и методов лечения [1, 5, 6].

Общепринятыми методами лечения больных местно-распространенным раком полости рта являются комбинированный и комплексный, сочетающие лучевую или химиолучевую терапию и хирургическое вмешательство. Хирургическое удаление опухоли — основной этап лечения, состоящий в выполнении расширенно-комбинированной операции. Дефекты, возникающие после иссечения местно-распространенных форм рака полости рта, сопровождаются тяжелыми нарушениями жизненно важных функций, в том числе дыхания, приема пищи, речи, а также сильным ухудшением внешнего вида пациента. Все это требует применения эффективных методов реконструкции дефектов для достижения оптимальных эстетических и функциональных результатов [1, 7, 8].

Возможности реконструктивно-пластических операций при удалении злокачественных опухолей полости рта определяют не только качество и продолжительность

последующей жизни пациента, но нередко и возможность выполнения радикальной операции. Органы и анатомические образования полости рта имеют большое функциональное и эстетическое значение. Удаление опухоли слизистой оболочки полости рта требует широкого иссечения в пределах здоровых тканей с учетом особенностей ее роста и распространения, при этом объем операции не должен быть ограничен возможностями последующего восстановления дефекта [6–8].

Реконструкция тканей полости рта после удаления злокачественных новообразований характеризуется рядом особенностей, предъявляющих особые требования к используемому пластическому материалу. Так, необходимо учитывать постоянный контакт перемещенного лоскута со слюной и микрофлорой полости рта, которая обладает высокой вирулентностью. Подвергаясь постоянным функциональным нагрузкам, используемый в полости рта пластический материал должен быть достаточно надежным и обладать хорошими регенеративными возможностями. В то же время лоскуты, перемещенные в полость рта, должны хорошо адаптироваться к местным тканям и, следовательно, быть оптимальными по эластичности, толщине [5, 8, 9].

Разработка и внедрение в клиническую практику пластических операций с применением различных видов кожно-жировых и кожно-мышечных лоскутов с осевым сосудистым рисунком позволили выполнять эффективную одномоментную реконструкцию дефектов полости рта после удаления злокачественных новообразований, достигая оптимальных по срокам и качеству результатов реабилитации пациентов, снизить число рецидивов. Возможности каждого из данных лоскутов определяются рядом факторов, среди которых распространенность и локализация опухоли, наличие метастазов на шее, ранее проведенное лучевое или хирургическое лечение [7, 10, 11].

В настоящее время все более широкое применение для замещения обширных и сложных дефектов полости рта находят свободные аутотрансплантаты на микрососудистых анастомозах. Очевидными преимуществами данного вида пластики являются отсутствие ограничений по величине и расположению лоскутов, возможность заместить дефект любого объема и локализации, использование здоровых тканей, не подвергавшихся лечебному воздействию, отсутствие связи с зонами регионарного метастазирования и др. [1, 8, 12].

Свободный лучевой лоскут, методика применения которого к настоящему времени достаточно хорошо разработана, оптимально соответствует требованиям к пластическому материалу, применяемому для реконструктивно-пластических операций в полости рта [13–16]. Впервые данный лоскут был разработан G. F. Yang и соавт. (1981) и применен в клинической практике R. Song (1982) для замещения дефектов тканей шеи [17]. В настоящее время свободный лучевой лоскут широко

используется в различных областях реконструктивной пластической хирургии, однако возможности, особенности и результаты данного вида пластики при комбинированном и комплексном лечении больных раком слизистой оболочки полости рта изучены недостаточно [11, 18, 19].

Целью данного исследования стало изучение непосредственных и отдаленных результатов использования свободного лучевого лоскута для замещения сложных дефектов при комбинированном и комплексном лечении больных местно-распространенным плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта.

Материалы и методы

У 28 больных местно-распространенным плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта выполнено хирургическое удаление опухоли с одномоментной пластической реконструкцией дефекта свободным реваскуляризированным лучевым лоскутом. Все пациенты проходили лечение в отделении опухолей головы и шеи Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина в 2010–2018 гг. Среди больных было 20 женщин и 8 мужчин в возрасте от 23 лет до 71 года. У 10 пациентов был рак слизистой оболочки щеки, у 8 – языка, у 6 – дна полости рта, у 2 – ретромолярной области, у 1 – твердого неба, у 1 – альвеолярного отростка нижней челюсти (см. таблицу). Следует отметить, что в таблице указана изначальная локализация опухоли; при поступлении в клинику во всех случаях новообразования распространялись на соседние анатомические области и глубже лежащие ткани.

Первичные формы плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта наблюдались у 17 больных; с рецидивами поступили в клинику 4 пациента, с остаточными опухолями после предшествующего лечения в других лечебных учреждениях – 7. До поступления в клинику 8 больных прошли по поводу данного заболевания лучевую ($n = 2$) или химиолучевую ($n = 6$) терапию в радикальных дозах. Ранее проведенные курсы лучевой и химиолучевой терапии не рассматривались как противопоказание к выполнению реконструкции дефекта полости рта свободным лучевым лоскутом.

В связи с распространенностью опухолевого процесса оперативные вмешательства во всех случаях носили расширенно-комбинированный характер. После удаления опухоли возникали обширные и сложные дефекты тканей полости рта. Свободный лучевой лоскут был выбран в качестве пластического материала на этапе планирования операции с учетом характера и особенностей прогнозируемого послеоперационного дефекта. Донорская рана на предплечье у 16 (57,1 %) больных была закрыта свободным расщепленным кожным лоскутом, взятым с передней поверхности бедра, и у 12 (42,9 %) – местными тканями предплечья.

Локализация и распространенность плоскоклеточных карцином слизистой оболочки полости рта

Localization and extent of spread of oral cavity squamous cell cancer

Локализация Localization	Распространенность опухоли Extent of spread				Всего Total
	T2	T3	T4a	Рецидив Relapse	
Язык Tongue	—	4	1	3	8
Щека Cheek	2	7	—	1	10
Ретромолярная область Retromolar region	2	—	—	—	2
Дно полости рта Bottom of the oral cavity	3	3	—	—	6
Твердое небо Hard palate	—	—	1	—	1
Альвеолярный край нижней челюсти Alveolar part of the mandible	1	—	—	—	1
Итого In total	9	14	2	4	28

Результаты

При послеоперационном плановом гистологическом исследовании удаленного препарата края резекции во всех случаях были свободными от опухоли. Метастатическое поражение лимфатических узлов шеи обнаружено у 21 (75 %) из 28 больных. Дефекты тканей полости рта, возникшие после удаления новообразований, во всех случаях были обширными, сложными и включали несколько отделов полости рта и ротоглотки. У 16 больных одновременно с резекцией мягких тканей полости рта была выполнена краевая резекция нижней ($n = 15$) и/или верхней ($n = 4$) челюстей, при этом резецированный фрагмент челюсти был удален в едином блоке с опухолью (рис. 1–8). Послеоперационные дефекты имели сложные очертания (соответственно распространенности опухолевого процесса), размеры дефектов колебались от 4 до 10 см, средняя площадь — 32 см².

Одновременно с удалением опухоли полости рта у всех пациентов были выполнены операции на зонах регионарного метастазирования. С учетом высокой агрессивности местно-распространенного плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта и большой частоты регионарного метастазирования операции на шее проводились как при наличии регионарных метастазов, так и при их отсутствии. Фасциально-футлярное иссечение клетчатки шеи было выполнено у 27 больных, в том числе у 8 — с обеих сторон. Опера-



Рис. 1. Пациентка К., 66 лет. Плоскоклеточный рак слизистой оболочки твердого неба. Состояние после химиолучевой терапии по месту жительства (суммарная очаговая доза 60 Гр). Продолжающийся рост опухоли

Fig. 1. Patient K., 66 years old. Squamous cell carcinoma of the mucous membrane of the hard palate. After chemoradiotherapy in the home area (total dose of 60 Gy), ongoing tumor growth

ция Крайла была проведена у 1 пациентки с местно-распространенным рецидивом рака языка и распространенным метастатическим процессом на шее после лучевой терапии, проведенной по месту жительства в дозе 60 Гр. Средняя общая продолжительность операции составила 510 мин.

В послеоперационном периоде наблюдались следующие осложнения. Полный некроз лучевого лоскута развился у 1 пациента, страдавшего местно-распространенным раком левой щеки с метастазами в лимфатических узлах шеи (T3N2M0). Необходимо отметить, что у данного пациента 44 лет имелись тяжелые сопутствующие заболевания: ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, сахарный диабет, кардиосклероз, хроническая венозная недостаточность. До поступления в отделение опухолей головы и шеи по поводу рака слизистой оболочки полости рта больной лечение не проходил. В связи с распространенностью заболевания хирургическое вмешательство было единственным способом радикального удаления опухоли в плане комплексного лечения больного. После операции была проведена адъювантная химиолучевая терапия.



Рис. 2. Пациентка К. Опухоль твердого неба распространяется на альвеолярный край верхней челюсти, мягкое небо, боковую стенку ротоглотки

Fig. 2. Patient K. Hard palate tumor extends to the alveolar part of the mandible, soft palate, oropharynx lateral wall

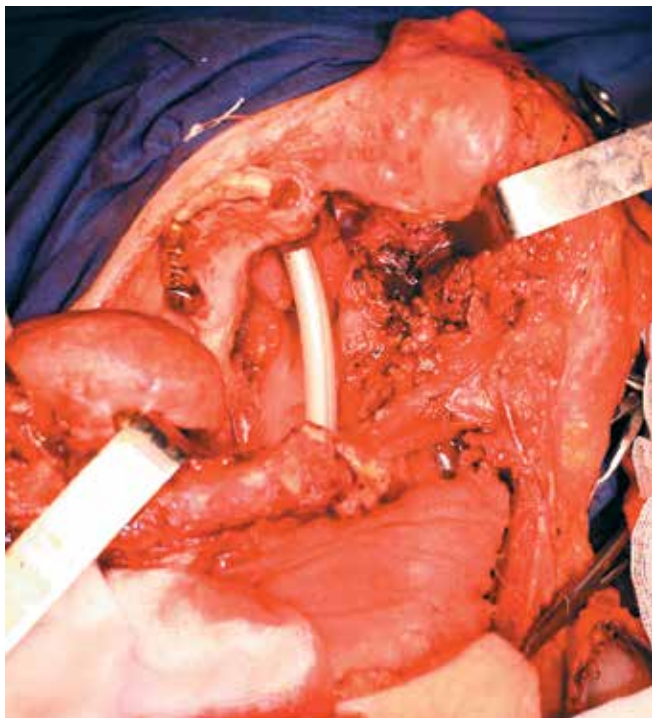


Рис. 3. Пациентка К. Состояние после удаления опухоли. Имеется обширный дефект верхней челюсти, тканей полости рта и ротоглотки

Fig. 3. Patient K. after tumor removal. There is an extensive defect of the maxilla, oral tissues and oropharynx

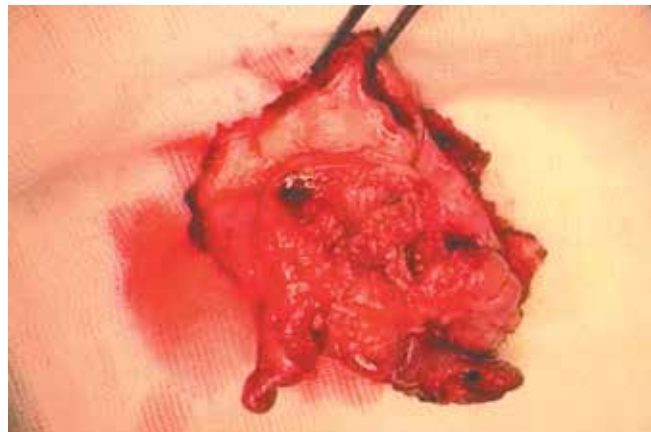


Рис. 4. Макропрепарат удаленной у пациентки К. опухоли в едином блоке с окружающими тканями

Fig. 4. Gross specimen of the removed tumor together with the surrounding tissues (patient K.)



Рис. 5. Свободный лучевой лоскут

Fig. 5. Radial free flap

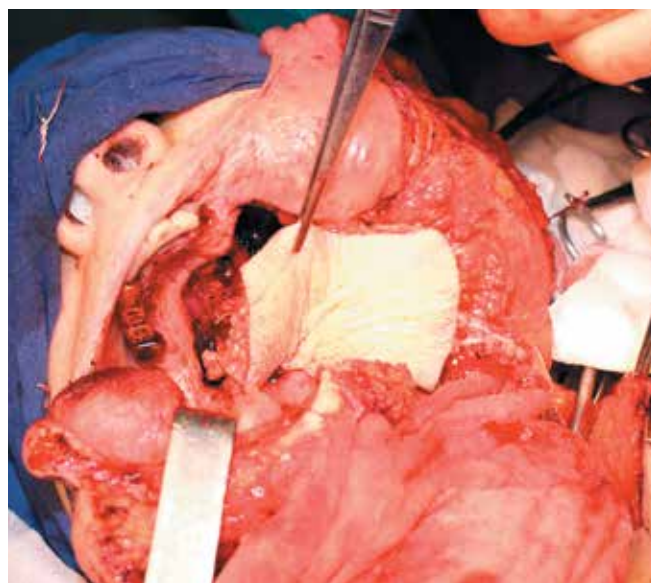


Рис. 6. Этап замещения дефекта свободным лучевым лоскутом

Fig. 6. The stage of replacement of the defect with a free radial flap

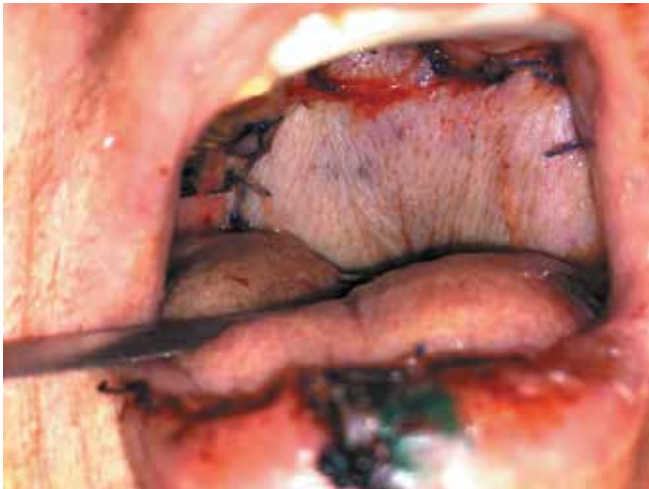


Рис. 7. Вид свободного лучевого лоскута в полости рта после операции
Fig. 7. Radial flap inside the oral cavity after surgery



Рис. 8. Пациентка К. Свободный лучевой лоскут через 6 мес после операции
Fig. 8. Patient K. Radial flap 6 months after surgery

Однако впоследствии возникли отдаленные метастазы в мягких тканях туловища, костях скелета, легких, по поводу чего проводилось паллиативное лекарственное лечение.

Краевой некроз свободного лучевого лоскута развился у 2 пациентов. В 1 случае по поводу рака слизистой оболочки левой щеки III стадии пациентка по месту жительства прошла химиолучевую терапию (суммарная доза 50 Гр); в клинику пациентка была направлена в связи с наличием остаточной местно-распространенной опухоли. В другом наблюдении также имелся плоскоклеточный рак слизистой оболочки щеки, лучевое лечение ранее не было назначено. В обоих случаях раны, возникшие после отторжения некротических тканей, зажили вторичным натяжением и полностью эпителизовались. Таким образом, во всех случаях краевой некроз лоскута был купирован в результате консервативного лечения.

Из осложнений со стороны других органов в 1 наблюдении был диагностирован тромбоз суральных вен голени и у 1 пациента на 6-е сутки после операции возникло кровотечение из острой язвы желудка, при этом экстренный гемостаз был осуществлен эндоскопическим методом. Послеоперационная летальность составила 0 %. Послеоперационный период длился в среднем 14 дней. В послеоперационном периоде у всех больных удалось восстановить основные жизненно важные функции органов полости рта.

При последующем наблюдении рецидивы опухоли в полости рта возникли у 4 (14,3 %) больных, рецидивы регионарных метастазов — у 2 (7,1 %). Эстетические и функциональные результаты расценены как хорошие. Адекватное восстановление функций дыхания, жевания, глотания и речи позволило обеспечить полноценную реабилитацию пациентов. Лучевой лоскут во всех случаях был хорошо адаптирован к органам полости рта и соответствовал по толщине и консистенции окружающим тканям (рис. 9–16). В 1 наблюдении через 2 мес после операции и в 1 наблюдении через 3 мес была проведена коррекция небольшого избытка перемещенного лоскута, мешавшего нормальному прикусу. После удаления избытка тканей лоскута данный дискомфорт был полностью устранен. Отмечен хороший функциональный и эстетический результат.

Обсуждение

Использование свободного лучевого лоскута позволило выполнить замещение обширных дефектов тканей полости рта, возникших после удаления местно-распространенных форм плоскоклеточного рака. Возможность широкого иссечения тканей полости рта с эффективной реконструкцией дефекта имеет особое значение при удалении местно-распространенных форм злокачественных новообразований данной



Рис. 9. Больная И., 64 лет. Распространенный рецидив рака языка после комплексного лечения по месту жительства

Fig. 9. Patient I., 64 years old. Common relapse of tongue cancer after multimodal treatment in the home area



Рис. 10. Больная И. Состояние после расширенно-комбинированной операции с замещением дефекта языка и дна полости рта свободным лучевым лоскутом

Fig. 10. Patient I. after an extended combined surgery with the replacement of defect of tongue and oral cavity bottom with a radial free forearm flap



Рис. 11. Внешний вид больной И. после операции

Fig. 11. Patient I. appearance after surgery

локализации. Свободный лучевой лоскут с успехом был использован для замещения обширных комбинированных дефектов мягких тканей полости рта, а также дефектов мягких тканей после краевой резекции верхней и нижней челюсти.

Выполнение реконструктивного этапа одновременно с удалением злокачественной опухоли полости рта позволило в послеоперационном периоде провести эффективную реабилитацию пациентов, полностью восстановить жизненно важные функции — прием пищи, дыхание, речь, получить хорошие эстетические, функциональные результаты, в том числе отдаленные, обеспечить удовлетворительное качество жизни.



Рис. 12. Пациентка А. Местно-распространенный плоскоклеточный рак слизистой оболочки правой щеки

Fig. 12. Patient A. Locally advanced squamous cell carcinoma of the mucous membrane of the right cheek



Рис. 13. Пациентка А. Состояние после удаления опухоли с замещением дефекта свободным лучевым лоскутом. Полное приживление трансплантата с хорошей адаптацией в полости рта

Fig. 13. Patient A. after tumor removal and defect replacement with a radial flap. Complete flap engraftment with high adaptation in the oral cavity

Местные послеоперационные осложнения возникли у 3 (10,7 %) больных с плоскоклеточным раком слизистой оболочки щеки. При других локализациях плоскоклеточного рака полости рта наблюдалось полное приживление свободного лучевого лоскута без развития местных осложнений. Послеоперационные осложнения не стали причиной неблагоприятного исхода заболевания. После возникшего в 2 случаях краевого некроза раны полностью эпителизировались в результате консервативного лечения. В послеоперационном периоде летальных исходов не было.

Относительно небольшое число послеоперационных осложнений и хорошая переносимость метода



Рис. 14. Пациентка А. Внешний вид спустя 3 мес после операции
Fig. 14. Patient A. appearance 3 months after surgery



Рис. 15. Пациент С. Местно-распространенный плоскоклеточный рак слизистой оболочки правой ретромолярной области с распространением на ткани щеки, альвеолярный край верхней челюсти

Fig. 15. Patient C. Locally advanced squamous cell carcinoma of the mucous membrane of the right retromolar region spreading to the cheek tissue and maxilla alveolar margin

позволяют рассматривать свободный лучевой лоскут как надежный пластический материал для реконструкции обширных и сложных дефектов тканей полости рта, возникающих после расширенных и расширенно-комбинированных операций по поводу местно-распространенного плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта.



Рис. 16. Пациент С. Состояние после резекции тканей правой щеки, ретромолярной области, краевой резекции верхней челюсти, фасциально-фулярного иссечения клетчатки шеи справа. Дефект замещен свободным лучевым аутотрансплантатом на микрососудистых анастомозах
Fig. 16. Patient C. Patient after the resection of tissues of the right cheek, retro-molar region, as well as marginal resection of the maxilla, neck dissection on the right. The defect is replaced by a radial free flap using microvascular anastomoses

Пластический материал, не связанный с зонами лучевого воздействия и с зонами регионарного метастазирования, с успехом был применен у больных с рецидивными формами новообразований, прошедших ранее лучевую терапию в радикальных дозах. Из 8 больных, перенесших до операции лучевую терапию, только у 1 (12,5 %) развились местные осложнения — краевой некроз лоскута. Впоследствии рана зажила вторичным натяжением и полностью эпителизовалась в результате консервативного лечения с применением мазевых повязок.

Частота местных осложнений у больных, не проходивших ранее лучевую терапию, составила 10 % (2 из 20). При возникновении краевого некроза лоскута раны впоследствии полностью эпителизовались. Эти наблюдения согласуются с данными научной литературы и свидетельствуют о том, что частота местных осложнений при реконструкции дефектов полости рта лучевым лоскутом не зависит от наличия дооперационного облучения, что обусловлено хорошими регенеративными возможностями перемещенного лучевого ауто-трансплантата. Таким образом, при лечении больных с рецидивными формами плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта проведенное ранее лучевое лечение не ограничивает применение свободного лучевого лоскута для реконструкции дефекта.

У больных с первичными местно-распространенными формами рака слизистой оболочки полости рта применение свободного лучевого трансплантата при расширенно-комбинированных операциях, выполняемых

на 1-м этапе комбинированного или комплексного лечения, позволило на 2-м этапе без осложнений провести соответственно лучевое или химиолучевое лечение в рекомендованных дозах. При последующем наблюдении длительностью от 14 до 132 мес отмечены хорошие эстетические и функциональные результаты с адекватной реабилитацией пациентов, что особенно важно ввиду большой распространенности опухолевого процесса.

Заключение

Использование свободного лучевого лоскута позволяет успешно выполнять реконструкцию обширных

и сложных дефектов после хирургического удаления местно-распространенных первичных и рецидивных форм плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта различной локализации одновременно с радикальным удалением первичной опухоли и регионарных лимфатических узлов шеи. Благодаря хорошим регенеративным возможностям лучевого лоскута предшествующая операции лучевая терапия не влияет на частоту местных осложнений. Реабилитация пациентов в послеоперационном периоде расценена как успешная: полноценно восстановлены жизненно важные функции полости рта, получены хорошие эстетические результаты.

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. Moore S.R., Johnson N.W., Pierce A.M., Wilson D.F. The epidemiology of mouth cancer: a review of global incidence. *Oral Dis* 2000;6(2):65–74. DOI: 10.1111/j.1601-0825.2000.tb00104.x.
3. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2019. 250 с. Доступно по: https://glavonco.ru/cancer_register/Забол_2018_Электр.pdf. [Malignant tumors in Russia in 2018 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertzena, 2019. 250 p. (In Russ.) Available at: https://glavonco.ru/cancer_register/Забол_2018_Электр.pdf].
4. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2018. 250 с. Доступно по: http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2017.pdf. [Malignant tumors in Russia in 2017 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertzena, 2018. 250 p. (In Russ.) Available at: http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2017.pdf].
5. Аржанцев П.З., Виссарионов В.А., Давыдов Б.Н. и др. Восстановительная хирургия мягких тканей челюстно-лицевой области. Руководство для врачей. Под ред. А.И. Неробеева, Н.А. Плотникова. М.: Медицина, 1997. 288 с. [Arzhantsev P.Z., Vissarionov V.A., Davydov B.N. et al. Reconstructive surgery of soft tissues of the maxillofacial region. A guide for physicians. Ed. by A.I. Nerobeev, N.A. Plotnikov. Moscow: Meditsina, 1997. 288 p. (In Russ.)].
6. Adelstein D., Gillison M.L., Pfister D.G. et al. NCCN guidelines insights: head and neck cancers: version 2.2017. *J Natl Compr Canc Netw* 2017;15(6):761–70. DOI: 10.6004/jncn.2017.0101.
7. Азизян Р.И., Доброхотова В.З., Кропотов М.А. и др. Реконструктивные операции при опухолях головы и шеи. Под ред. Е.Г. Матякина. М.: Вердана, 2009. 224 с. [Azizyan R.I., Dobrokhotova Z.V., Kropotov M.A. et al. Reconstructive surgery for tumors of the head and neck. Ed. by E.G. Matyakin. Moscow: Verdana, 2009. 224 p. (In Russ.)].
8. Решетов И.В., Чиссов В.И. Пластическая и реконструктивная микрохирургия в онкологии. М., 2001. 200 с. [Reshetov I.V., Chissov V.I. Plastic and reconstructive microsurgery in oncology. Moscow, 2001. 200 p. (In Russ.)].
9. Khatib B., Patel A., Dierks E.J., Cheng A. The radial forearm flap: a technique modification for oral cavity composite defects involving a marginal mandibulectomy. *J Oral Maxillofac Surg* 2019;77(1):195–203. DOI: 10.1016/j.joms.2018.07.014.
10. Неробеев А.И. Восстановление тканей головы и шеи сложными артериализированными лоскутами. М.: Медицина, 1988. 272 с. [Nerobeev A.I. Restoration of head and neck tissues with complex arterialized flaps. Moscow: Meditsina, 1988. 272 p. (In Russ.)].
11. Кропотов М.А., Соболевский В.А., Лысов А.А. и др. Использование подподбородочного и лучевого лоскутов для реконструкции при раке слизистой оболочки полости рта. Злокачественные опухоли 2018;8(3):39–48. [Kropotov M.A., Sobolevskiy V.A., Lysov A.A. et al. The use of submental local flap and radial free flap for the reconstruction of defects in patients with oral cancer. *Zlokachestvennye opukholi = Malignant Tumors* 2018;8(3):39–48. (In Russ.)]. DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3-39-48.
12. Su W., Zhao D. [Free radial forearm flap for reconstruction of head and neck soft tissue defects after tumor resection (In Chinese)]. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2015;40(10):1121–5. DOI: 10.11817/j.issn.1672-7347.2015.10.011.
13. Soutar D.S., McGregor I.A. The radial forearm flap for intraoral reconstruction: the experience of 60 consecutive cases. *Plast Reconstr Surg* 1986;78(1):1–8. DOI: 10.1097/00006534-198607000-00001.
14. Jeremić J.V., Nikolić Ž.S. Versatility of radial forearm free flap for intraoral reconstruction. *Srp Arh Celok Lek* 2015;143(5–6):256–60. DOI: 10.2298/sarh1506256j.
15. Evans H.B., Lampe H.B. The radial forearm flap in head and neck reconstruction. *J Otolaryngol* 1987;16(6):382–6.
16. Timmons M.J. The vascular basis of the radial forearm flap. *Plast Reconstr Surg* 1986;77(1):80–92. DOI: 10.1097/00006534-198601000-00013.
17. Song R., Gao Y., Song Y. et al. The forearm flap. *Clin Plast Surg* 1982;9(1):21–6.
18. Kim M.S., Oh K.H., Cho J.G. et al. Assessment of chronological volume changes in radial forearm free flaps for tongue cancer. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2020 Jan 6:1–7. DOI: 10.1159/000504196.
19. Zhang P.P., Meng L., Shen J. et al. Free radial forearm flap and anterolateral thigh flap for reconstruction of hemiglossectomy defects: a comparison of quality of life. *J Craniomaxillofac Surg* 2018;46(12):2157–63. DOI: 10.1016/j.jcms.2018.10.006.

Вклад авторов

Х. Чень: участие в операциях, наблюдение пациентов, обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа, написание текста статьи;

А.М. Мудунов: руководство исследовательской группой, выполнение операций, научное редактирование статьи;

Р.И. Азизян: выполнение операций, подготовка иллюстративного материала, научное редактирование текста статьи;

И.Н. Пустынский: участие в операциях, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;

О.А. Саприна: участие в операциях, наблюдение пациентов, анализ полученных данных, написание текста статьи;

М.В. Болотин: выполнение операций, наблюдение пациентов, анализ полученных данных, написание текста статьи.

Authors' contributions

H. Chen: assisting during surgery, supervision of the patient after surgery, reviewing of publications on the article's theme, obtaining data for analysis, article writing;

A.M. Mudunov: leadership of the research team, performing the operations, scientific editing of the article;

R.I. Azizian: performing the operations, providing graphic material, scientific editing of the article;

I.N. Pustynskiy: assisting during surgery, reviewing of publications on the article's theme, article writing;

O.A. Saprina: assisting during surgery, supervision of the patient after surgery, data analysis, article writing;

M.V. Bolotin: performing the operations, supervision of the patient after surgery, data analysis, article writing.

ORCID авторов/ORCID of authors

Х. Чень/Н. Chen: <https://orcid.org/0000-0001-7690-731X>

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

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

И.Н. Пустынский/I.N. Pustynskiy: <https://orcid.org/0000-0002-0903-4536>

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

М.В. Болотин/M.V. Bolotin: <https://orcid.org/0000-0001-7534-6565>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

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

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

Статья поступила: 21.11.2019. **Принята к публикации:** 12.02.2020.

Article submitted: 21.11.2019. **Accepted for publication:** 12.02.2020.

Эффективность и переносимость лenvатиниба при радиойодрезистентном дифференцированном раке щитовидной железы по результатам многоцентрового наблюдательного исследования в Российской Федерации

Е.В. Бородавина¹, П.А. Исаев¹, А.Ю. Шуринов¹, П.О. Румянцев², В.В. Крылов¹, К.М. Петросян¹, А.Д. Каприи¹, С.А. Иванов¹, С.О. Подвизников³, И.С. Романов⁴, А.М. Мудунов⁴, К.Ю. Слащук², Р.С. Жихорев⁵, М.В. Волконский⁵, Р.М. Чагова⁶, И.Р. Суслова⁷, А.И. Хряпа⁸, А.Х. Лепшкова⁹, Н.Л. Фадеева¹⁰, А.Р. Сафарова¹¹, Л.П. Калейкина¹², Е.В. Лымарь¹³, Е.М. Чернякова¹⁴, О.А. Снежко⁹, А.Е. Зиньковская¹⁵, Ф.Ф. Муфазалов¹⁶, Е.С. Кузьмина¹⁷, Ю.В. Дружинина¹⁸, Ш.И. Мусин¹⁶, М.Р. Мухитова¹¹, А.И. Хасанова¹¹, С.З. Сафина¹¹, С.Л. Кириенко³

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

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России; Россия, 117036 Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11;

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

⁵ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница №62 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 125130 Москва, Старопетровский пр-д, 6;

⁶ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 5;

⁷ГБУЗ «Онкологический диспансер №4 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 115304 Москва, ул. Медиков, 7;

⁸ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)»; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68а;

⁹ГБУЗ РО «Онкологический диспансер»; Россия, 344006 Ростов-на-Дону, просп. Соколова, 9;

¹⁰БУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер им. С.Г. Примушко Минздрава Удмуртской Республики»; Россия, Удмуртская Республика, 426009 Ижевск, ул. Ленина, 102;

¹¹ГБУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Минздрава Республики Татарстан»; Россия, Республика Татарстан, 420029 Казань, ул. Сибирский тракт, 29;

¹²ГБУЗ РМ «Республиканский клинический онкологический диспансер»; Россия, Республика Мордовия, 430032 Саранск, ул. Ульянова, 30;

¹³ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер №1» Минздрава Краснодарского края; Россия, 350040 Краснодар, ул. Димитрова, 146;

¹⁴ГБУЗ РК «Республиканский онкологический диспансер»; Россия, Республика Карелия, 185002 Петрозаводск, Лососинское шоссе, 5;

¹⁵СПбГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»; Россия, 198255 Санкт-Петербург, просп. Ветеранов, 56;

¹⁶ГБУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан; Россия, Республика Башкортостан, 450054 Уфа, просп. Октября, 73/1;

¹⁷Региональный онкологический центр ГУЗ «Салехардская окружная клиническая больница»; Россия, Ямало-Ненецкий автономный округ, 629002 Салехард, ул. Мира, 39;

¹⁸МКМЦ «Медицинский город»; Россия, 625041 Тюмень, ул. Барнаульская, 32

Контакты: Екатерина Владимировна Бородавина smysymrik2007@yandex.ru

Введение. Внедрение в клиническую практику ингибиторов тирозинкиназы позволило улучшить результаты лечения пациентов с радиойодрезистентным дифференцированным раком щитовидной железы (РЙР ДРЩЖ). В качестве препарата 1-й линии у данной категории больных рекомендован лenvатиниб.

Цель исследования — анализ обобщенного клинического опыта применения лenvатиниба у пациентов с РЙР ДРЩЖ в Российской Федерации.

Материалы и методы. Проводился анализ данных, полученных в период с декабря 2015 г. по сентябрь 2019 г. в 18 медицинских учреждениях России. В исследование включены 77 клинических наблюдений гистологически верифицированного ДРЩЖ с доказанной резистентностью к терапии радиоактивным йодом и последующим прогрессированием опухоли по 1-й версии критериев RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours 1.1, критерии оценки ответа солидных опухолей).

Результаты. Медиана выживаемости без прогрессирования у пациентов, включенных в анализ ($n = 72$), составила 26,1 мес. В подгруппе пациентов, ответивших на терапию (с полным и частичным ответом), выживаемость без прогрессирования достигла 36,2 мес, превысив аналогичный показатель, полученный при обновленном анализе в регистрационном исследовании SELECT (33,1 мес). При анализе безопасности терапии лenvатинибом нежелательные явления были зарегистрированы у 87 % пациентов. При этом тяжелые нежелательные явления наблюдались лишь у 18,2 % пациентов. В 6,5 % случаев развитие нежелательных явлений стало причиной отмены препарата, в 74 % случаев доза лenvатиниба была уменьшена.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют об эффективности и хорошей переносимости лenvатиниба при РЙР ДРЩЖ в условиях клинической практики в Российской Федерации.

Ключевые слова: лenvатиниб, радиоодорезистентный рак щитовидной железы, клиническая практика, выживаемость без прогрессирования

Для цитирования: Бородавина Е.В., Исаев П.А., Шуринов А.Ю. и др. Эффективность и переносимость лenvатиниба при радиоодорезистентном дифференцированном раке щитовидной железы по результатам многоцентрового наблюдательного исследования в Российской Федерации. Опухоли головы и шеи 2020;10(1):65–72.

DOI: 10.17650/2222-1468-2020-10-1-65-72



Efficacy and tolerability of lenvatinib in patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer: results of a multicenter observational study in the Russian Federation

E. V. Borodavina¹, P. A. Isaev¹, A. Yu. Shurinov¹, P. O. Rumyantsev², V. V. Krylov¹, K. M. Petrosyan¹, A. D. Kaprin¹, S. A. Ivanov¹, S. O. Podvayaznikov³, I. S. Romanov⁴, A. M. Mudunov⁴, K. Yu. Slashchuk², R. S. Zhikhorev⁵, M. V. Volkonsky⁵, R. M. Chagova⁶, I. R. Suslova⁷, A. I. Khryapa⁸, A. Kh. Lepshokova⁹, N. L. Fadeeva¹⁰, A. R. Safarova¹¹, L. P. Kaleykina¹², E. V. Lymar¹³, E. M. Chernyakova¹⁴, O. A. Snezhko⁹, A. E. Zinkovskaya¹⁵, F. F. Mufazalov¹⁶, E. S. Kuzmina¹⁷, Yu. V. Druzhinina¹⁸, Sh. I. Musin¹⁶, M. R. Mukhitova¹¹, A. I. Khasanova¹¹, S. Z. Safina¹¹, S. L. Kirienko³

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;

²National Medical Research Center for Endocrinology, Ministry of Health of Russia; 11 Dmitriya Ulyanova St., Moscow 117036, Russia;

³Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Bld. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia;

⁴N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

⁵Moscow City Oncology Hospital No. 62, Moscow Healthcare Department; 6 Staropetrovsky Dr., Moscow 125130, Russia;

⁶S. P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; 52nd Botkinsky Dr., Moscow 125284, Russia;

⁷Oncological Dispensary No. 4, Moscow Healthcare Department; 7 Medikov St., Moscow 115304, Russia;

⁸Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialised Types of Medical Care (Oncological); 68a Leningradskaya St., Pesochny Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia;

⁹Oncological Dispensary of Rostov Region; 9 Sokolov Ave., Rostov-on-Don 344006, Russia;

¹⁰S. G. Primushko Republican Clinical Oncologic Dispensary, Ministry of Health of the Udmurt Republic; 102 Lenina St., Izhevsk 426009, Udmurt Republic, Russia;

¹¹Republican Clinical Oncological Dispensary, Ministry of Health of the Tatarstan; 29 Sibirsky Trakt St., Kazan 420029, Republic of Tatarstan, Russia;

¹²Republican Clinical Oncological Dispensary of the Republic of Mordovia; 30 Ulyanova St., Saransk 430032, Republic of Mordovia, Russia;

¹³Clinical Oncology Dispensary No. 1, Ministry of Health of Krasnodar Region; 146 Dimitrova St., Krasnodar 350040, Russia;

¹⁴Republican Oncological Dispensary of the Republic of Karelia; 5 Lososinskoe Hwy, Petrozavodsk 185002, Republic of Karelia, Russia;

¹⁵City Clinical Oncology Dispensary; 56 Veteranov Ave., Saint Petersburg 198255, Russia;

¹⁶Republican Clinical Oncological Dispensary, Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan; 73/1 Oktyabrya Ave., Ufa 450054, Republic of Bashkortostan, Russia;

¹⁷Regional Cancer Center, Salekhard District Clinical Hospital; 39 Mira St., Salekhard 629002, Yamalo-Nenets Autonomous District, Russia;

¹⁸Multidisciplinary Clinical Medical Center “Medical City”; 32 Barnaulskaya St., Tyumen 625041, Russia

Background. The implementation of tyrosine kinase inhibitors into clinical practice improved treatment outcomes in patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer (RR-DTC). Lenvatinib is recommended as a first-line drug for these patients.

The study objective is to analyze clinical experience with lenvatinib in patients with RR-DTC in the Russian Federation.

Materials and methods. The data from 18 clinical sites in Russia was analyzed for the period December 2015 and September 2019. Seventy-seven patients with histologically verified DTC, proven resistance to radioactive iodine therapy, and tumor progression (according to the Response Evaluation Criteria In Solid Tumors 1.1 criteria) were included in the study.

Results. Median progression-free survival in patients included into analysis ($n = 72$) was 26.1 months. In patients who responded to therapy (including those with partial and complete response), median progression-free survival reached 36.2 months, which is higher than that

reported in the updated results of the SELECT study (33.1 months). Lenvatinib-associated adverse events (AEs) were observed in 87 % of patients. Severe AEs were registered in 18.2 % of participants. In 6.5 % of cases, AEs lead to lenvatinib cessation; in 74 % of cases, AEs required dose reduction.

Conclusion. Our findings suggest high efficacy and good tolerability of lenvatinib in patients with RR-DTC in routine clinical practice in the Russian Federation.

Key words: lenvatinib, radioiodine-refractory thyroid cancer, clinical practice, progression-free survival

For citation: Borodavina E.V., Isaev P.A., Shurinov A.Yu. et al. Efficacy and tolerability of lenvatinib in patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer: results of a multicenter observational study in the Russian Federation. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2020;10(1):65–72. (In Russ.).

Введение

Дифференцированная форма рака щитовидной железы (ДРЩЖ) — наиболее часто встречающаяся злокачественная опухоль эндокринной системы. По данным онкологического регистра, в 2018 г. в России доля рака щитовидной железы составила 4,5 %, из них недопустимо высокие показатели запущенности (III–IV стадии) — 21 % [1]. В отдельную клиническую группу неблагоприятного прогноза попадают больные ДРЩЖ с резистентностью к терапии радиоактивным йодом [2]. Химиотерапевтическое лечение продемонстрировало свою неэффективность и высокую токсичность, в связи с чем не рекомендуется в качестве системной терапии у таких пациентов [3]. Внедрение в клиническую практику ингибиторов тирозинкиназы позволило улучшить результаты лечения при меньшей лекарственной токсичности и лучшей переносимости пациентами. Минздрав России зарегистрировал 2 ингибитора тирозинкиназы для лечения радиойодрезистентного ДРЩЖ (РЙР ДРЩЖ): сорафениб в 2014 г. и ленватиниб в 2015 г. По результатам международных рандомизированных клинических исследований III фазы частота ответа на лечение в виде полного, частичного регресса и стабилизации опухоли составила соответственно 0; 12,2 и 42 % для сорафениба по итогам исследования DECISION [4], и 1,5; 64,7 и 15 % для ленватиниба по итогам исследования SELECT [5]. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) при использовании сорафениба составила 10,8 мес (при приеме плацебо 5,4 мес), отношение рисков 0,59 (95 % ДИ 0,39–0,61, $p < 0,001$) по итогам исследования DECISION [4]. Медиана ВБП при использовании ленватиниба — 18,3 мес (при приеме плацебо 3,6 мес), отношение рисков 0,21 (95 % ДИ 0,14–0,31, $p < 0,001$) по итогам исследования SELECT [5]. Общенациональная онкологическая сеть США (National Comprehensive Cancer Network) рекомендовала ленватиниб в качестве препарата выбора для 1-й линии терапии РЙР ДРЩЖ [6]. В отечественной литературе описаны отдельные наблюдения клинического применения данного препарата [7]. **Целью** настоящего исследования стал анализ обобщенного клинического опыта применения ленватиниба в Российской Федерации.

Материалы и методы

Исследование проводилось с февраля 2018 г. по сентябрь 2019 г. В исследование включены клинические случаи лечения ленватинибом в 18 медицинских учреждениях России. В рамках клинической практики проводилось наблюдение пациентов с РЙР ДРЩЖ, получающих ленватиниб с момента рентгенологически подтвержденного прогрессирования опухоли по 1-й версии критериев RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours 1.1, критерии оценки ответа солидных опухолей) [8].

Критерии включения в исследование: возраст пациентов старше 18 лет; гистологически верифицированный РЙР ДРЩЖ, прогрессирование опухоли после радиойодтерапии; назначение ленватиниба.

Критерии исключения: наличие противопоказаний к назначению ленватиниба, указанных в инструкции по применению препарата.

Первичной конечной точкой исследования была оценка ВБП, вторичные цели включали оценку общей выживаемости (ОВ), частоты и длительности ответа на лечение, а также профиля нежелательных явлений (НЯ) и способов их коррекции у пациентов с метастатическим РЙР ДРЩЖ, получающих ленватиниб.

Медицинские данные пациентов были формализованы и внесены в электронные таблицы. ВБП считался период от начала терапии ленватинибом до даты выявления прогрессирования заболевания или даты смерти пациента. ОВ рассчитывали от начала терапии ленватинибом до даты последнего наблюдения за пациентом или смерти пациента от любой причины. Ответ на лечение оценивал лечащий врач; при наличии измеряемых опухолевых очагов по критериям RECIST 1.1 объективным ответом считался полный или частичный ответ, о достижении контроля над опухолевым процессом говорили при стабилизации заболевания в течение 2 мес и более. Критериями стабилизации заболевания были отсутствие изменения таргетных очагов по данным инструментальных методов обследования, отсутствие увеличения уровня онкомаркеров (тиреоглобулина и антител к нему). Нежелательным явлением считали любое неблагоприятное событие, симптом или заболевание, а также усиление ранее имевшихся

симптомов, возникшее после начала терапии. Степень тяжести НЯ оценивали по Common Terminology Criteria for Adverse Events (унифицированные терминологические критерии для оценки тяжести нежелательных явлений) 4.0 [9].

Полученные результаты анализировали с помощью общепринятых статистических методов [10, 11] при использовании коммерчески доступного блока статистических программ. Выживаемость оценивали по методу Каплана–Майера. Для выявления прогностически значимых для выживаемости факторов использовали одно- и многофакторный регрессионный анализ Кокса.

В настоящий анализ включены данные за период с 2015 г. по сентябрь 2019 г.

В соответствии с критериями включения в данное многоцентровое наблюдательное исследование вошли 77 гистологически верифицированных клинических наблюдений РЙР ДРЩЖ с доказанной резистентностью к терапии радиоактивным йодом, прогрессирующим опухолью по критериям RECIST 1.1. Все пациенты получали леватиниб в рамках клинической практики.

Возраст пациентов варьировал от 40 до 79 лет, средний возраст составил $62,0 \pm 15,6$ года. Среди пациентов было 34 (44,2 %) женщины и 43 (55,8 %) мужчины (соотношение 4 : 5).

На момент начала терапии леватинибом 67 (87 %) пациентов имели удовлетворительный соматический статус (0–1 балл) по шкале Восточной объединенной онкологической группы (Eastern Cooperative Oncology Group), у 10 (13 %) больных статус оценивали в 2–3 балла.

Доминирующим гистологическим типом опухоли у 54 (70 %) пациентов был папиллярный рак щитовидной железы, фолликулярный рак щитовидной железы имели 15 (19 %) пациентов, гюртлеклеточный – 6 (9 %), мукоэпидермоидный – 1 (1 %). Не уточнен гистологический подтип опухоли у 1 (1 %) пациента.

У 39 (50,6 %) пациентов имелись метастазы в 2 и более органах. У 64 (83,1 %) больных диагностировано метастатическое поражение легких, у 39 (50,6 %) – лимфатических узлов шеи, у 21 (27,3 %) – лимфатических узлов средостения. У 18 (23,4 %) пациентов опухоль была нерезектабельной. В исследование также был включен 21 (27,3 %) пациент с метастазами в кости, у 6 (7,8 %) пациентов выявлено метастатическое поражение печени, у 3 (3,9 %) – головного мозга, у 2 (2,6 %) – пищевода, у 2 (2,6 %) – надпочечников, у 3 (3,9 %) – мягких тканей (кожи) (табл. 1).

У 76 (98,7 %) пациентов на этапе хирургического лечения была проведена тотальная тиреоидэктомия, 1 случай признан неоперабельным.

У 25 (32,5 %) пациентов в процессе наблюдения и лечения выполнены повторные операции по поводу рецидива или продолжающегося роста опухоли. У 5 (6,5 %) пациентов после тотальной тиреоидэктомии

Таблица 1. Характеристики пациентов с радиоiodо-резистентным дифференцированным раком щитовидной железы, получавших леватиниб

Table 1. Characteristics of patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer receiving lenvatinib

Характеристика Characteristic	Число пациентов Number of patients	
	абс. abs.	%
Пол: Gender:		
мужской male	43	55,8
женский female	34	44,2
Соматический статус по шкале Восточной объединенной онкологической группы: Eastern Cooperative Oncology Group performance status:		
0–1	67	87
2–3	10	13
Гистологический вариант: Histological type:		
папиллярный papillary	54	70
фолликулярный follicular	15	19
гюртлеклеточный hurthle-cell	6	9
мукоэпидермоидный mucoepidermoid	1	1
не уточнен unknown	1	1
Число пораженных зон: Number of areas affected:		
1	17	22,1
2	34	44,2
3	15	19,5
4	7	9,1
5	2	2,6
6	2	2,6
Локализация метастазов: Location of metastases:		
легкие lungs	64	83,1
лимфатические узлы шеи cervical lymph nodes	39	50,6
лимфатические узлы средостения mediastinal lymph nodes	21	27,3
кости bones	21	27,3
местный рецидив local recurrence	18	23,4
печень liver	6	7,8
головной мозг brain	3	3,9
мягкие ткани soft tissue	3	3,9
пищевод esophagus	2	2,6
надпочечник adrenal gland	2	2,6

Таблица 2. Характеристики терапии лenvатинибом у пациентов с радиоiodрезистентным дифференцированным раком щитовидной железы

Table 2. Characteristics of lenvatinib therapy in patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer

Характеристика Characteristic	Число пациентов Number of patients	
	абс. abs.	%
Линия таргетной терапии, в которой применяли лenvатиниб: Line of therapy, in which lenvatinib was used:		
1-я 1 st line	42	55
2-я 2 nd line	35	45
Причина отмены предшествующей 1-й линии таргетной терапии: Causes of cessation of first-line targeted therapy:		
прогрессирование disease progression	30	85,7
развитие непереносимой токсичности intolerable toxicity	5	14,3

проведен курс дистанционной лучевой терапии (облучение ложа щитовидной железы и зоны регионарного лимфооттока).

Лenvатиниб в 1-й линии лечения РЙР ДРЩЖ получали 42 (55 %) пациента, во 2-й линии — 35 (45 %). Во втором случае медиана длительности предшествующей таргетной терапии (как правило, сорафенибом) до назначения лenvатиниба составила $13,0 \pm 11,7$ мес, варьируя от 1 до 36 мес. Основной причиной отмены предшествующей таргетной терапии было прогрессирование опухоли ($n = 30$, 85,7 %); в 5 (14,3 %) случаях ею стало развитие непереносимой токсичности (табл. 2).

Всем пациентам была назначена терапия лenvатинибом в рекомендованной дозе 24 мг/сут. Коррекция суточной дозы при необходимости проводилась согласно инструкции по применению препарата [12].

Контрольное обследование в течение курса лечения проводилось в соответствии с локальными госпитальными стандартами каждые 2–3 мес и включало опрос, осмотр, биохимический и общий анализ крови, общий анализ мочи, электрокардиографию, компьютерную или магнитно-резонансную томографию шеи и органов грудной клетки (и других зон). У пациентов с метастазами в костях выполняли остеосцинтиграфию, с метастазами в головном мозге — компьютерную или магнитно-резонансную томографию головы с контрастированием.

Результаты

При медиане наблюдения 27 мес (1–45 мес) на момент анализа данных лечение продолжали 52 (67,5 %)

пациентов, а 25 (32,5 %) пациента завершили терапию. Причинами прекращения лечения послужили: прогрессирование заболевания — в 7 (9,1 %) случаях, смерть — в 9 (11,7 %), непереносимая токсичность — в 5 (6,5 %). Три (3,9 %) пациента завершили терапию по причине отсутствия препарата, у 1 (1,3 %) пациента лечение было отменено из-за развития полного ответа. Медиана длительности терапии в группе завершивших лечение достигла 18,3 мес (1–37 мес).

Ответ опухоли на лечение оценивался у 72 из 77 пациентов. По критериям RECIST 1.1 максимальный ответ был расценен как полный у 2 (2,6 %) пациентов, как частичный — у 41 (53,3 %), как стабилизация заболевания — у 25 (32,5 %), как прогрессирование заболевания — в 4 (5,2 %) случаях. У 5 (6,5 %) пациентов ответ на лечение не оценивали. Медиана времени до оценки первого ответа на лечение составила 4 (2–8) мес. ВБП составила 26,1 мес (95 % ДИ 24,0–28,2 мес). Медиана ВБП в подгруппе пациентов, ответивших на терапию лenvатинибом (с полным и частичным ответом), составила 36,2 мес (95 % ДИ 33,4–38,9 мес) (табл. 3). Медиана ОВ на момент анализа данных не достигнута.

Таблица 3. Результаты применения лenvатиниба у пациентов с радиоiodрезистентным дифференцированным раком щитовидной железы

Table 3. Treatment response in patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer receiving lenvatinib

Характеристика Characteristic	Значение Value
Наилучший общий ответ, абс. (%): Best overall response, abs. (%):	
полный complete response	2 (2,6)
частичный partial response	41 (53,3)
стабилизация stable disease	25 (32,5)
прогрессирование progressive disease	4 (5,2)
не оценивали not evaluated	5 (6,5)
Срок до получения объективного ответа, мес (95 % ДИ) Time to objective response, months (95 % CI)	4 (2–8)
Выживаемость без прогрессирования пациентов, ответивших на лечение (с полным и частичным ответом) ($n = 43$), мес, Ме (95 % ДИ) Progression-free survival in patients responded to treatment (partial and complete response) ($n = 43$), months, Me (95 % CI)	36,2 (33,4–38,9)
Выживаемость без прогрессирования всех пациентов, получавших лenvатиниб ($n = 72$), мес, Ме (95 % ДИ) Progression-free survival in all patients receiving lenvatinib ($n = 72$), months, Me (95 % CI)	26,1 (24,0–28,2)

Примечание. ДИ — доверительный интервал.
Note. CI — confidence interval.

У 28 (36,4 %) пациентов зарегистрировано уменьшение суммы максимальных диаметров таргетных очагов в процессе лечения более чем на 50 %. Еще в 23 (29,9 %) случаях уменьшились размеры таргетных очагов на 20–50 % (в среднем на 34 %).

Нежелательные явления зарегистрированы в 67 (87 %) наблюдениях, в том числе III–IV степени тяжести — у 14 (18,2 %) больных. Госпитализация для коррекции НЯ потребовалась в 6 (7,8 %) случаях, из них в связи с неконтролируемой гипертензией — в 5 (6,5 %) и в связи с диареей — в 1 (1,3 %). Отмена препарата потребовалась у 5 (6,5 %) пациентов. У 57 (74 %) пациентов доза леватиниба была редуцирована: у 30 (39 %) — до 20 мг/сут, у 27 (35 %) — до 14 мг/сут и менее (табл. 4).

Таблица 4. Частота нежелательных явлений на фоне терапии леватинибом у пациентов с радиоiodодрезистентным дифференцированным раком щитовидной железы

Table 4. Incidence of lenvatinib-associated adverse events in patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer

Нежелательные явления Adverse events	Частота, абс. (%) Incidence, abs. (%)
Любые Any	67 (87,0)
III–IV степени тяжести Grade III–IV	14 (18,2)
Потребовавшие госпитализации Required hospitalization	6 (7,8)
Приведшие к отмене препарата Required treatment discontinuation	5 (6,5)
Приведшие к снижению дозы леватиниба: Required dose reduction for lenvatinib:	
на 1 ступень by 1 step	30 (39,0)
на 2 ступени и более by 2 steps or more	27 (35,1)

В структуре нежелательных явлений на фоне терапии леватинибом доминировали: артериальная гипертензия (у 62 % пациентов, в том числе III степени — у 26 %), диарея (у 52 %), снижение массы тела (у 49,4 %). Астения зарегистрирована у 38 %, снижение аппетита — у 30 %, стоматит — у 24,7 %, тошнота — у 23,4 %, протеинурия — у 18,2 %, головная боль — у 18,2 %, ладонно-подошвенный синдром — у 9,1 % (табл. 5).

Нежелательные явления, развившиеся на фоне лечения леватинибом, в большинстве случаев контролировались путем редукции дозы и назначения симптоматической терапии.

У 50 (65 %) пациентов, получавших леватиниб, на момент начала терапии выработка тиреотропного гормона был подавлена (уровень составил $<0,1$ мМЕ/мл), у 27 (35 %) пациентов на момент начала терапии уровень не достигал целевых значений супрессии,

Таблица 5. Наиболее частые нежелательные явления, развившиеся на фоне терапии леватинибом у пациентов с радиоiodодрезистентным дифференцированным раком щитовидной железы

Table 5. Most common lenvatinib-associated adverse events in patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer

Нежелательное явление Adverse event	Число наблюдений Number of cases	
	абс. abs.	%
Артериальная гипертензия Arterial hypertension	47	62
в том числе >III степени including grade >3	20	26
Диарея Diarrhea	40	52
Снижение массы тела Weight loss	38	49,4
Астения Asthenia	29	38
Снижение аппетита Decreased appetite	23	30
Стоматит Stomatitis	19	24,7
Тошнота Nausea	18	23,4
Протеинурия Proteinuria	14	18,2
Головная боль Headache	14	18,2
Ладонно-подошвенный синдром Hand-foot syndrome	7	9,1

но находился в пределах референсных значений. В процессе лечения леватинибом у 47 (61 %) пациентов было выявлено увеличение уровня тиреотропного гормона, потребовавшее увеличения дозы левотироксина натрия.

Обсуждение

В настоящее время большинство больных с прогрессирующим РЙР ДРЩЖ получают леватиниб в 1-й линии таргетной терапии. Эффективность леватиниба была доказана в многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании III фазы SELECT [5]. По результатам данного исследования леватиниб вошел в клинические рекомендации Общенациональной онкологической сети США (National Comprehensive Cancer Network [6] в качестве предпочтительного для 1-й линии лечения с высокой степенью убедительности доказательств эффективности.

В исследовании SELECT первичной конечной точкой являлась ВБП, которая рассчитывалась для всех участников независимо от наличия ответа на терапию и составила 18,3 мес по данным основного анализа. Позднее в рамках обновленного анализа [13] медиана

ВБП у пациентов, получавших ленватиниб, достигла 19,4 мес. По данным нашего исследования, медиана ВБП у пациентов, включенных в анализ ($n = 72$), составила 26,1 мес. Этот результат превосходит показатели, полученные ранее в других известных клинических исследованиях с участием пациентов с данным заболеванием. В рамках исследования SELECT в подгруппе пациентов, ответивших на терапию ленватинибом, медиана ВБП составила 33,1 мес. По результатам нашего анализа данный показатель составил 36,2 мес.

При анализе частоты НЯ у пациентов, участвовавших в нашем исследовании, было установлено, что связанные с лечением НЯ наблюдались почти во всех случаях приема ленватиниба (87 % против 97,3 % в исследовании SELECT). Частота тяжелых НЯ (III–IV степени) была значительно ниже в сравнении с регистрационным исследованием (18,2 % против 75,9 %) [12]. Отмена терапии потребовалась гораздо реже (6,5 % против 14,2 %), а частота снижения дозы ленватиниба была сопоставимой с данными исследования SELECT (соответственно 74 и 67,8 %), что отчасти может быть следствием менее пристального мониторинга переносимости лечения в условиях клинической практики по сравнению с клиническими исследованиями. В то же время низкая частота жалоб пациентов на НЯ при лечении ленватинибом косвенно подтверждает приемлемую переносимость препарата.

Профиль НЯ ленватиниба в этой серии наблюдений не отличался от ранее известного. Новых видов НЯ на фоне приема ленватиниба отмечено не было. Частота артериальной гипертензии оказалась сопоставимой с таковой в исследовании SELECT (62 и 67,8 % соответственно), так же как частота диареи (52 и 59 %), снижения массы тела (49,4 и 46,4 %). При этом другие НЯ встречаются значительно реже в сравнении с исследованием SELECT: астения (38 % против 59 %), снижение аппетита (30 % против 50,2 %), стоматит (24,7 % против 35,6 %), тошнота (23,4 % против 41 %), протеинурия (18,2 % против 31 %), головная боль (18,2 % против 27,6 %), ладонно-подошвенный синдром (9,1 % против 31,8 %). Как уже указывалось выше, возможно, это связано с низкой частотой обращений (жалоб) пациентов.

Следует учитывать, что возможность сопоставления полученных данных с результатами регистрационного исследования ограничена различиями в дизайнах рандомизированного и наблюдательного исследований, разницей в размерах выборок пациентов, полу-

чавших ленватиниб, а также различиями в исходных характеристиках популяций пациентов. На момент анализа данных 52 (67,5 %) пациентов продолжали лечение на фоне выраженного уменьшения сумм диаметров таргетных очагов (зарегистрирован частичный ответ на лечение или стабилизация заболевания). Более детальный опрос пациентов, мониторинг переносимости лечения, профилактика и своевременная коррекция НЯ позволяют проводить терапию ленватинибом с минимальным влиянием на качество жизни пациентов.

Заключение

По данным российского многоцентрового наблюдательного исследования терапия ленватинибом у больных с доказанным прогрессированием РЙР ДРЩЖ характеризуется высокой эффективностью, сопоставимой с результатами регистрационного исследования III фазы SELECT. В выборке российских пациентов медиана ВБП составила 26,1 мес, а у больных, ответивших на лечение (с полным и частичным ответом), этот показатель достиг 36,2 мес.

Профиль переносимости ленватиниба в российской клинической практике оказался несколько лучше в сравнении с таковым в исследовании SELECT. Доля пациентов, у которых развились НЯ, составила 87 %. При этом тяжелые НЯ (III–IV степени) наблюдались лишь у 18,2 % пациентов. В 6,5 % случаев развитие НЯ стало причиной отмены препарата, в 74 % случаев доза ленватиниба была редуцирована. Следует отметить, что эти результаты могли быть связаны с наблюдательным характером исследования и неполной регистрацией НЯ.

Таким образом, на данный момент ленватиниб является эффективным препаратом для системной терапии прогрессирующего РЙР ДРЩЖ с изученным и потенциально управляемым профилем переносимости.

Основная задача врачей, назначающих ленватиниб, — превентивное информирование пациентов о возможных НЯ, компенсация сопутствующих заболеваний до начала терапии, своевременная коррекция возникающих НЯ путем назначения необходимой симптоматической терапии, снижения дозы или временной отмены препарата.

В целях профилактики и преодоления развития тяжелых НЯ в процессе лечения необходимо вовлечение кардиологов, терапевтов, нефрологов, дерматологов, неврологов и других смежных специалистов для достижения максимального эффекта лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2019. 236 с. [State of cancer care in Russia in 2018. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow, 2019. 236 p. (In Russ.).]
2. Румянцев П.О., Фомин Д.К., Румянцев У.В. Критерии радиодрезистентности высокодифференцированного рака щитовидной железы к терапии

- радиоактивным йодом. Опухоли головы и шеи 2014;(3):4–9. [Rumyantsev P.O., Fomin D.K., Rumyantseva U.V. Criteria of well-differentiated thyroid carcinoma resistance to radioiodine therapy. Opuholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2014;(3):4–9. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2222-1468-2014-0-3-4-9.
3. Нечаева О.А., Бавыкина Л.Г., Древал А.В. Дифференцированный рак щитовидной железы: современные подходы к диагностике, терапии и динамическому наблюдению (обзор). Русский медицинский журнал 2016;(1):9–12. [Nechaeva O.A., Bavykina L.G., Dreval A.V. Differentiated thyroid cancer: modern approaches to diagnosis, therapy and dynamic monitoring (review). Russky meditsinsky zhurnal = Russian Medical Journal 2016;(1):9–12. (In Russ.)].
 4. 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(9940):319–28. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60421-9.
 5. Schlumberger M., Tahara M., Wirth L.J. et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. N Engl J Med 2015;372(7):621–30. DOI: 10.1056/NEJMoa1406470.
 6. Thyroid carcinoma. NCCN guidelines. Available at: NCCN v1.2019 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf.
 7. Исаев П.А., Семин Д.Ю., Румянцев П.О. и др. Клинический опыт применения препарата левантиниб у пациентов с прогрессирующим дифференцированным раком щитовидной железы, рефрактерным к терапии радиоактивным йодом. Опухоли головы и шеи 2016;6(2):65–9. [Isaev P.A., Semin D.Y., Rumyantsev P.O. et al. Clinical experience in using lenvatinib in patients with progressive, radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer. Opuholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2016;6(2):65–9. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2222-1468-2016-6-2-65-69.
 8. Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J. et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer 2009;45(2):228–47. DOI: 10.1016/j.ejca.2008.10.026.
 9. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), version 4.0. Available at: https://www.eortc.be/services/doc/ctc/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf.
 10. IBM SPSS Statistics. Available at: <http://www.predictive.ru/software/statistics.htm>.
 11. StatSoft. Available at: <http://statsoft.ru>.
 12. Инструкция по медицинскому применению препарата левантиниб. Регистрационный номер ЛП-003398 (с изменениями от 26.02.2019). Доступно по: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=114f1065-4daa-4dc4-9d0f-0ee1ee14377e&t= [Instruction on medical use of lenvatinib. Registration number ЛП-003398 (as amended on 26.02.2019). Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=114f1065-4daa-4dc4-9d0f-0ee1ee14377e&t= (In Russ.)].
 13. Gianoukakis A.G., Dutcus C.E., Batty N. et al. Prolonged duration of response in lenvatinib responders with thyroid cancer. Endocr Relat Cancer 2018;25(6):699–704. DOI: 10.1530/ERC-18-0049.

Вклад авторов

Е.В. Бородавина, П.А. Исаев, А.Ю. Шуринов: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных (включая статистический), обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
П.О. Румянцев: получение данных для анализа, анализ полученных данных (включая статистический), обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
И.С. Романов: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа;
К.М. Петросян, К.Ю. Слащук, Р.С. Жихорев, М.В. Волконский, Р.М. Чагова, И.Р. Суслова, А.И. Хряпа, А.Х. Лепшокова, Н.Л. Фадеева, А.Р. Сафарова, Л.П. Калейкина, Е.В. Лымарь, Е.М. Чернякова, О.А. Снежко, А.Е. Зинковская, Ф.Ф. Муфазалов, Е.С. Кузьмина, Ю.В. Дружинина, Ш.И. Мусин, М.Р. Мухитова, А.И. Хасанова, С.З. Сафина, С.Л. Кириенко: получение данных для анализа;
В.В. Крылов, А.Д. Каприн, С.А. Иванов, С.О. Подвизников, А.М. Мудунов: научное руководство исследованием.

Authors' contributions

E.V. Borodavina, P.A. Isaev, A.Yu. Shurinov: developing the research design, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data (including statistics), reviewing of publications of the article's theme, article writing;
P.O. Rumyantsev: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data (including statistics), reviewing of publications of the article's theme, article writing;
I.S. Romanov: developing the research design, obtaining data for analysis;
K.M. Petrosyan, K.Yu. Slashchuk, R.S. Zhikhorev, M.V. Volkonsky, R.M. Chagova, I.R. Suslova, A.I. Khryapa, A.Kh. Lepshokova, N.L. Fadeeva, A.R. Safarova, L.P. Kaleykina, E.V. Lyar, E.M. Chernyakova, O.A. Snezhko, A.E. Zinkovskaya, F.F. Mufazalov, E.S. Kuzmina, Yu.V. Druzhinina, Sh.I. Musin, M.R. Mukhitova, A.I. Khasanova, S.Z. Safina, S.L. Kirienko: obtaining data for analysis;
V.V. Krylov, A.D. Kaprin, S.A. Ivanov, S.O. Podvyaznikov, A.M. Mudunov: guidance on scientific research.

ORCID авторов/ORCID of authors

Е.В. Бородавина/E.V. Borodavina: <https://orcid.org/0000-0002-3306-5906>
А.Ю. Шуринов/A.Yu. Shurinov: <https://orcid.org/0000-0003-4934-2012>
П.О. Румянцев/P.O. Rumyantsev: <https://orcid.org/0000-0002-7721-634X>
И.С. Романов/I.S. Romanov: <https://orcid.org/0000-0002-5421-5985>
К.М. Петросян/K.M. Petrosyan: <https://orcid.org/0000-0002-5502-5710>
К.Ю. Слащук/K.Yu. Slashchuk: <https://orcid.org/0000-0002-3220-2438>
С.А. Иванов/S.A. Ivanov: <https://orcid.org/0000-0001-7689-6032>
А.Д. Каприн/A.D. Kaprin: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>
С.О. Подвизников/S.O. Podvyaznikov: <https://orcid.org/0000-0003-1341-0765>
А.М. Мудунов/A.M. Mudunov: <https://orcid.org/0000-0003-1255-5700>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Данная публикация подготовлена при финансовой поддержке компании «Эйсай». Авторы несут полную ответственность за содержание публикации и редакционные решения.

Financing. The article was published with the financial support of Eisai Co., Ltd. The authors bear full responsibility for the content of the article and editorial decisions.

Информированное согласие. Пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

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

Статья поступила: 03.02.2020. **Принята к публикации:** 13.03.2020.

Article submitted: 03.02.2020. **Accepted for publication:** 13.03.2020.

Клинические и фармакоэкономические аспекты местного лечения базальноклеточного рака кожи «Глицифоном»

С.О. Подвязников¹, А.М. Мудунов², А.В. Игнатова^{1,3}, Д.А. Василькин⁴, А.Н. Анисимов⁵, П.И. Шенников⁶

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

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

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

⁴Институт фармации ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, Республика Татарстан, 420012 Казань, ул. Бутлерова, 49;

⁵Институт фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО «Казанский федеральный университет»; Россия, Республика Татарстан, 420008 Казань, ул. Кремлевская, 18;

⁶ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 410053 Саратов, мкрн Смирновское ущелье, 1в

Контакты: Сергей Олегович Подвязников podvs@inbox.ru

Введение. Базальноклеточный рак кожи (БКРК) составляет до 80 % всех немеланоцитарных форм рака кожи. В 97 % случаев БКРК развивается на открытых участках кожи лица, особенно на границе носа и лба, в области крыльев носа, углов глаз и губ. Хирургическое лечение может приводить к грубым косметическим дефектам, в связи с чем все чаще врачи отдают предпочтение консервативным методам, особое место среди которых занимает локальная лекарственная терапия.

Цель исследования — оценить эффективность и безопасность применения «Глицифона» для местного лечения БКРК, а также экономические затраты на такое лечение.

Материалы и методы. В исследование были включены 114 пациентов, у которых проведена местная лекарственная терапия БКРК «Глицифоном», из них 111 (97,4 %) — с первичным БКРК, 3 (2,6 %) — с рецидивным БКРК.

Результаты. В исследовании зарегистрировано 115 случаев применения «Глицифона» у 114 пациентов. Полная удовлетворенность врача результатом лечения отмечена в 101 (88,6 %) случае применения препарата. В 11 (9,6 %) случаях удовлетворенность результатом лечения была частичной в связи с выраженными побочными эффектами (отеком и гиперемией кожи лица, болевым синдромом), в 2 (1,7 %) случаях результат лечения признан неудовлетворительным. У 86 (93,5 %) пациентов с побочными эффектами терапия «Глицифоном» была продолжена. Частота рецидивов после местной лекарственной терапии составила 4,4 %, что свидетельствует о высокой эффективности и хорошей переносимости препарата. Большинству больных, по данным проведенного исследования, потребовался 1 курс лечения с использованием 1 упаковки «Глицифона». Общая стоимость лечения составляет приблизительно 17 тыс. рублей. Общие затраты бюджетных средств составят предположительно 1 млрд 190 млн рублей. Локальная терапия БКРК препаратом «Глицифон» в сравнении с хирургическим лечением может обеспечить экономию в год более 1 млрд рублей из государственного бюджета.

Заключение. Локальная химиотерапия «Глицифоном» представляет собой эффективный и безопасный метод лечения БКРК. Применение этого средства повышает доступность лечения для больных и может значительно снизить затраты федерального бюджета на лечение.

Ключевые слова: базальноклеточный рак кожи, консервативное лечение, локальная химиотерапия, «Глицифон», побочные эффекты, эффективность, фармакоэкономические аспекты

Для цитирования: Подвязников С.О., Мудунов А.М., Игнатова А.В. и др. Клинические и фармакоэкономические аспекты местного лечения базальноклеточного рака кожи «Глицифоном». Опухоли головы и шеи 2020;10(1):73–83.

DOI: 10.17650/2222-1468-2020-10-1-73-83



Glyciphon ointment for local treatment of basal cell cancer: clinical and pharmacological aspects

S.O. Podvyaznikov¹, A.M. Mudunov², A.V. Ignatova^{1,3}, D.A. Vasilkin⁴, A.N. Anisimov⁵, P.I. Shchennikov⁶

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

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

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

⁴Institute of Pharmacy, Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia; 49 Butlerova St., Kazan 420012, Republic of Tatarstan, Russia;

⁵Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan Federal University; 8 Kremlevskaya St., Kazan 420008, Republic of Tatarstan, Russia;

⁶Regional Clinical Oncological Dispensary; Iv Smirnovskoe Ushchelye District, Saratov 410053, Russia

Introduction. Basal cell cancer (BCC) accounts for up to 80 % of all types of non-melanoma skin cancers. In 97 % of cases, BCC develops on bare facial skin, especially at the nose-forehead border, nose wings, corners of eyes and lips. Surgery can lead to gross cosmetic defects, therefore more and more specialists prefer conservative methods, among which local drug therapy holds a special place.

The study objective is to evaluate the effectiveness and safety of glycyphon ointment for BCC local treatment as well as the economic costs.

Materials and methods. The study included 114 patients who underwent BCC local drug therapy with 30 % Glycyphon ointment, where 111 (97.4 %) patients had primary BCC, and 3 (2.6 %) ones — recurrent BCC.

Results. The study recorded 115 cases of use of glycyphon ointment in 114 patients. Doctors were fully satisfied with the treatment results in 101 (88.6 %) cases. In 11 (9.6 %) cases, satisfaction was partial due to severe adverse events (edema and hyperemia of the facial skin, pain), and in 2 (1.7 %) cases the treatment was found unsatisfactory. Eighty-six (93.5 %) patients with adverse events continued Glycyphon ointment therapy. The relapse rate after local drug therapy was 4.4 %, indicating its high efficacy and good tolerance. According to the study, most patients required 1 treatment course with 1 package of Glycyphon. Total cost of the treatment is approximately 17,000 rubles. Total budget expenditures are estimated at 1 billion 190 million rubles. Local BCC therapy with Glycyphon comparing to surgery may save more than 1 billion rubles for the state budget.

Conclusion. Local chemotherapy with 30 % Glycyphon ointment is an effective and safe method to treat BCC. Its use increases treatment availability for patients and can significantly reduce federal expenditures.

Key words: basal cell cancer, conservative treatment, local chemotherapy, Glycyphon, adverse events, efficacy, pharmacological and economic aspects

For citation: Podvyaznikov S.O., Mudunov A.M., Ignatova A.V. et al. Glycyphon ointment for local treatment of basal cell cancer: clinical and pharmacological aspects. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2020;10(1):73–83. (In Russ.).

Введение

Базальноклеточный рак кожи (БКРК) — наиболее часто выявляемая опухоль, которая составляет около 80 % всех случаев немеланоцитарных форм рака кожи [1]. В 2018 г. абсолютное число заболевших базальноклеточной формой рака кожи составило 62 298 [2], а в 2020 г. заболеваемость БКРК, по прогнозам, превысит 70 тыс. случаев.

Арсенал методов лечения БКРК широк: это удаление новообразования хирургическим путем или другое локальное воздействие, которое приводит к удалению или разрушению опухолевой ткани (лучевая терапия, фотодинамическая терапия, криодеструкция, химиотерапия и др.). С учетом того, что в большинстве случаев БКРК развивается на лице, особенно на границе носа и лба, на крыльях носа, в углах глаз и губ, все чаще врачи отдают предпочтение консервативным методам, так как хирургическое лечение может привести к грубым косметическим дефектам. Выбору консервативной тактики способствует и ранняя диагностика БКРК. Поскольку клинические признаки этого заболевания хорошо известны, а морфологическая верификация не вызывает затруднений, это позволяет выявить БКРК на ранних стадиях.

Вялое течение заболевания без каких-либо беспокоящих больного субъективных ощущений иногда обуславливает позднее его обращение к врачу, но на поздних стадиях и в случае рецидива местное консервативное лечение также может быть альтернативой хирургическому, особенно если опухоль расположена в анатомически сложной зоне.

Местные средства с противоопухолевой активностью, кюретаж, электрокоагуляция, лучевая и фото-

динамическая терапия имеют свои показания и противопоказания, при проведении любого лечения возникают специфические осложнения. Так, агрессивные методы лечения (хирургический, криодеструкция) приводят к развитию тяжелых косметических дефектов, фотодинамическая терапия тяжело переносится пациентами, лучевая терапия может вызвать лучевой дерматит и иммуносупрессию [3–6].

Таким образом, исследование эффективности и безопасности консервативных местных средств лечения БКРК остается актуальным.

Локальная лекарственная терапия занимает особое место среди методов лечения рака кожи. Синтезировано ряд химических веществ, подавляющих митоз избирательно в опухолевых клетках, и на основе этих веществ созданы препараты местного действия. Например, накоплен опыт применения омаиновой, проспидиновой (30–50 %), фторурациловой (20 %) и фторафуровой мазей [7–10]. Однако в настоящее время они не зарегистрированы в виде лекарственных форм для местного применения и поэтому отсутствуют в аптеках.

Цель данного исследования — оценить эффективность и безопасность применения «Глицифона» для местного лечения БКРК, а также экономические затраты на такое лечение.

Материалы и методы

В 2018–2019 гг. Российское общество специалистов по опухолям головы и шеи осуществило многоцентровое клиническое исследование «Клинический мониторинг пациентов с первичным и рецидивным БКРК, которым был выбран нехирургический метод лечения». В нем приняли участие 6 клинических

онкологических учреждений: Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина (г. Москва), Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. П.А. Герцена (г. Москва), Областной клинический онкологический диспансер (г. Саратов), Областной клинический онкологический диспансер (г. Нижний Новгород), Национальный медицинский исследовательский центр онкологии (г. Томск).

Исследование носило описательный характер, все собранные данные проанализированы с использованием методов описательной статистики и статистического моделирования (подсчитывали среднее значение (М), медиану (Ме), среднее квадратическое отклонение (σ) для обобщения первичных результатов, полученных из электронных карт пациентов).

В исследование включены 114 пациентов, в том числе 111 пациентов с первичным БКРК и 3 пациента с рецидивным БКРК. Все пациенты живы на момент написания данной статьи (февраль 2020 г.).

Критерии включения пациентов в исследование:

- морфологически подтвержденный диагноз первичного БКРК или рецидивного БКРК, поставленный не ранее 1 января 2018 г.;
- выбор нехирургического метода лечения – местной лекарственной терапии;
- наличие информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии не включения/исключения пациента:

- диагноз метастатического БКРК;
- отказ от использования препарата и от участия в исследовании;
- отзыв пациентом ранее подписанного информированного согласия.

Среди пациентов было 82 (72 %) женщины и 32 (28 %) мужчины. Большинство пациентов на момент постановки диагноза было старше 60 лет (рис. 1).

Наиболее часто у пациентов встречался язвенный тип БКРК (35,1 %, $n = 40$), поверхностный тип роста БКРК диагностирован у 34 (29,8 %), язвенно-инфильтративный – у 18 (15,8 %) (рис. 2).

Основным методом верификации диагноза БКРК было цитологическое исследование. Оно проведено у 95,2 % пациентов, а у 7 % пациентов диагноз верифицировали на основе гистологического исследования, у 1 из них выполнено также иммуногистохимическое исследование.

Локализация опухоли в Н-зоне выявлена у 74,4 % пациентов. При этом чаще всего опухоль локализовалась в области носа – у 36 % пациентов. Локализация опухоли в М-зоне выявлена у 25,6 % пациентов, из них в области кожи лба – у 69,8 % (рис. 3).

На момент постановки диагноза у 97 (85 %) пациентов опухоль соответствовала критерию Т1 (была размером ≤ 2 см в наибольшем измерении). У 15 (13 %)

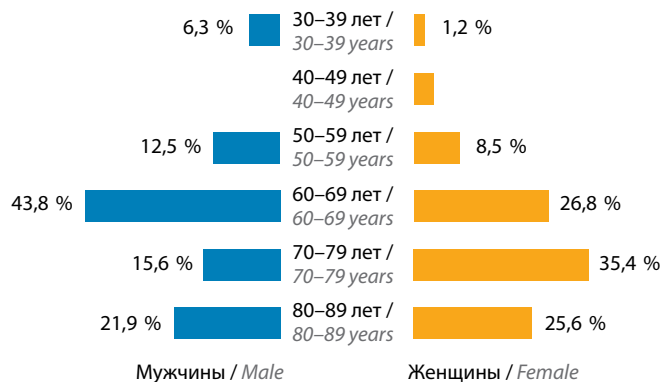


Рис. 1. Распределение пациентов с базальноклеточным раком кожи по полу и возрасту

Fig. 1. Distribution of basal cell cancer patients by gender and age

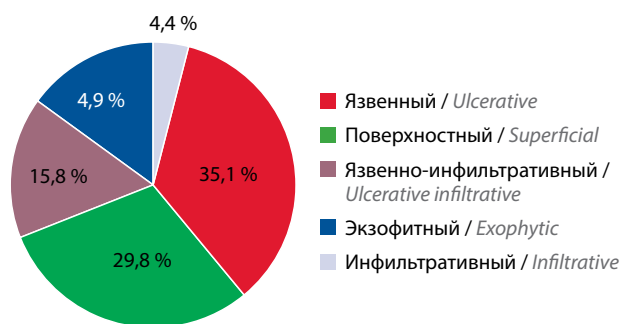


Рис. 2. Распределение пациентов с базальноклеточным раком кожи по типу роста опухоли

Fig. 2. Distribution of basal cell cancer patients by tumor growth

пациентов опухоль соответствовала критерию Т2 (была размером > 2 см в наибольшем измерении).

Средний размер новообразований на момент включения в исследование составил по горизонтали – $13,1 \pm 16,50$ мм, по вертикали – $11,1 \pm 11,52$ мм.

У 12 пациентов было многоочаговое поражение: у 8 пациентов – 2 очага, у 3 – 3 очага, у 1 – 4 очага.

Результаты

У всех 114 пациентов проведена местная лекарственная терапия «Глицифоном». Глицифон – диглицидовый эфир метилфосфоновой кислоты, который был отобран как наиболее эффективное противоопухолевое соединение из многочисленного ряда глицидиловых эфиров фосфорной и фосфоновой кислот [11].

Из 114 пациентов, проходивших локальную химиотерапию «Глицифоном», у 1 пациентки с рецидивом БКРК крыла носа справа после лучевой терапии и криодеструкции местную терапию (аппликации «Глицифона» 2 раза в сутки с интервалом 12 ч) проводили в комбинации с иммуномодулирующей терапией интерферонами (рис. 4) в дозе 3 млн МЕ 3 раза в неделю в течение 3 мес.

У 113 пациентов лечение «Глицифоном» было стандартным и соответствовало инструкции [12]: мазь

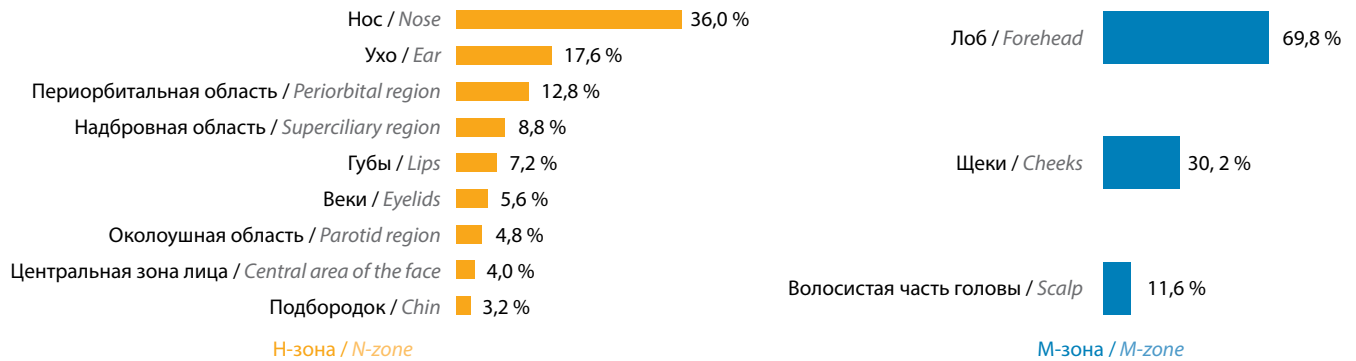


Рис. 3. Распределение пациентов с базальноклеточным раком кожи по локализации опухоли

Fig. 3. Distribution of basal cell cancer patients by tumor localization



Рис. 4. Результат применения «Глицифона» при рецидиве базальноклеточного рака кожи правого крыла носа: а — состояние после лучевой терапии и криодеструкции; б — через 1 нед лечения глицифоном; в — через 2 нед; г — через 4 нед

Fig. 4. Result of Glyciphone use in recurrent basal cell carcinoma of the right wing of the nose: а — after radiation therapy and cryodestruction; б — 1 week after the glyciphone treatment; в — 2 weeks after; г — 4 weeks after

наносили ежедневно на поверхность опухоли слоем в 2–3 мм с экспозицией 24 ч. Как правило, начиная с 3–5-го сеанса некротизированные в результате лечебного воздействия ткани осторожно удаляли.

Критерием излечения служило отсутствие бластоматозных клеток. Это подтверждалось при цитологическом исследовании материала, взятого из ложа опухоли [13].

Минимальное количество аппликаций за курс лечения составило 7 (рис. 5). У 1 пациентки лечение было прервано после 7 аппликаций из-за выраженного отека и болевого синдрома, пациентка отказалась от дальнейшего лечения препаратом «Глицифон» и была прооперирована.

Максимальное количество аппликаций за 1 курс — 30, медиана числа аппликаций — 20 (нижний квартиль 18, верхний квартиль 21). Среднее количество аппликаций за 1 курс — $19,3 \pm 4,16$.

В исследовании зарегистрировано 115 случаев применения мази «Глицифон» у 114 пациентов, так как у 1 больного через 6 мес после лечения развился реци-

див БКРК крыла носа, по поводу которого локальная химиотерапия «Глицифоном» была проведена повторно, получен удовлетворительный результат (рис. 6).

Полная удовлетворенность врача результатом лечения зарегистрирована в 101 (88,6 %) случаев применения препарата (рис. 7, 8).

После завершения лечения на образовавшийся дефект кожи в виде язвы или эрозии накладывали 10 % метилурациловую мазь либо мазь солкосерил до полной эпителизации (см. рис. 6г, 8г). Срок от начала лечения до полной эпителизации раневой поверхности варьировал от 30 до 60 дней и зависел от локализации, размера опухолевого очага и наличия побочных эффектов.

В течение 2 мес на амбулаторном лечении находилась 1 пациентка 88 лет, страдающая рецидивом БКРК правой щеки после криодеструкции с распространением опухоли на мочку уха и верхнюю треть шеи. Больная прошла курс лечения «Глицифоном» — 30 аппликаций. Результат лечения был успешным (рис. 9).

В 11 (9,6 %) случаях удовлетворенность результатом лечения была частичной в связи с выраженными



Рис. 5. Результат применения «Глицифона» при базальноклеточном раке кожи верхней губы: а – первичная опухоль, б – через 1 нед лечения (7 аппликаций); в – через 19 дней лечения (19 аппликаций); г – через 25 дней лечения (применяется также мазь солкосерил); д – через 30 дней от начала лечения

Fig. 5. The result of Glyciphon use for basal cell carcinoma of the upper lip: a – primary tumor, б – 1 week after the treatment (7 applications); в – 19 days after the treatment (19 applications); г – 25 days after the treatment (combined with Solcoseryl ointment); е – 30 days after the treatment start

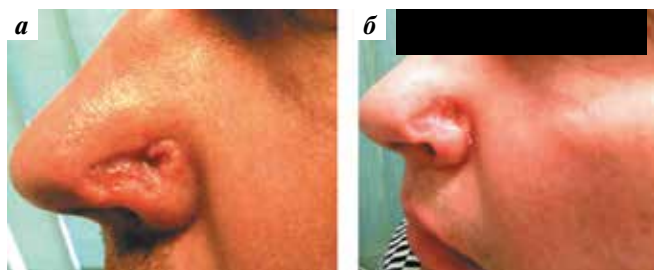


Рис. 6. Рецидив БКРК правого крыла носа после лечения глицифоном (а) и состояние через 1 мес после повторного курса лечения глицифоном (б)

Fig. 6. Relapse of basal cell carcinoma of the right wing of the nose after Glyciphon ointment treatment (a) and condition 1 month after a second course of Glyciphon ointment treatment (б)

побочными эффектами (отеком и гиперемией кожи лица, болевым синдромом), в 2 (1,7 %) случаях результат лечения был неудовлетворительным.

Местные побочные эффекты в целом наблюдались у 92 (80,7 %) из 114 пациентов, но только у 3 (5 %) пациентов лечение было прекращено в связи с этим. У 5 (8 %) пациентов из-за возникновения побочных эффектов был сделан перерыв в терапии, а затем лечение было продолжено. У 86 (93,5 %) пациентов с побочными эффектами не потребовалось прерывание терапии «Глицифоном».

Наиболее распространенными побочными эффектами были перифокальный отек и гиперемия в месте нанесения препарата. У большинства пациентов с побочными эффектами (более 70 %) возникло несколько эффектов одновременно (рис. 9).

Чаще побочные эффекты были невыраженными (I и II степени). Для купирования болевого синдрома применяли лидокаин в форме спрея за 2–3 мин до нанесения «Глицифона», для устранения локальной гиперемии



Рис. 7. Клинический пример успешного применения мази «Глицифон» при базальноклеточном раке кожи крыла носа: а — до лечения; б — после 7 аппликаций; в — после 21 аппликаций; з — на 25-й день лечения (применяется также мазь солкосерил); д — через 32 дня от начала лечения

Fig. 7. A clinical case of successful use of Glyciphon ointment to treat basal cell carcinoma of the nose wing: а — before treatment; б — after 7 applications; в — after 21 applications; з — on the 25th day of treatment (combined with solcoseryl ointment); д — 32 days after the treatment start



Рис. 8. Клинический пример успешного применения 30 % мази «Глицифон» для лечения местно-распространенного рецидивного базальноклеточного рака кожи: а — до лечения; б — после 10 аппликаций; в — после 30 аппликаций; з — на 40-й день лечения (применяется также мазь солкосерил); д — на 50-й день лечения (применяется также мазь солкосерил); е — на 60-й день лечения

Fig. 8. A clinical case of successful use of 30 % Glyciphon ointment to treat locally advanced recurrent basal cell cancer: а — before treatment; б — after 10 applications; в — after 30 applications; з — on the 40th day of the treatment (combined with solcoseryl ointment); д — on the 50th day of the treatment (combined with solcoseryl ointment); е — on the 60th day of the treatment

кожи — цинковую мазь, для уменьшения отека мягких тканей лица делали перерыв в лечении на 2–5 дней.

В процессе лечения не наблюдалось появления локального инфекционного процесса, что объясняется антимикробной активностью «Глицифона».

Снизить интенсивность местных побочных эффектов при сохранении эффективности лечебного действия мази можно было путем сокращения длительности

ее ежедневной экспозиции с 24 до 6 ч согласно инструкции.

Результаты динамического наблюдения пациентов в течение 24 мес: у 8 (7 %) больных выявлен рецидив БКРК. С момента завершения лечения до возникновения рецидива проходило 6,5–14,0 мес у пациентов, у которых был прерван или несвоевременно отменен курс лечения.

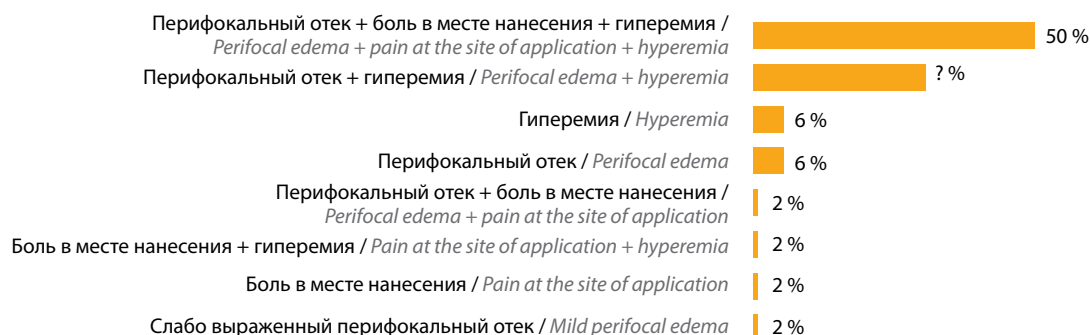


Рис. 9. Частота побочных эффектов на фоне лечения «Глицифоном»

Fig. 9. Frequency of adverse events during Glyciphon treatment

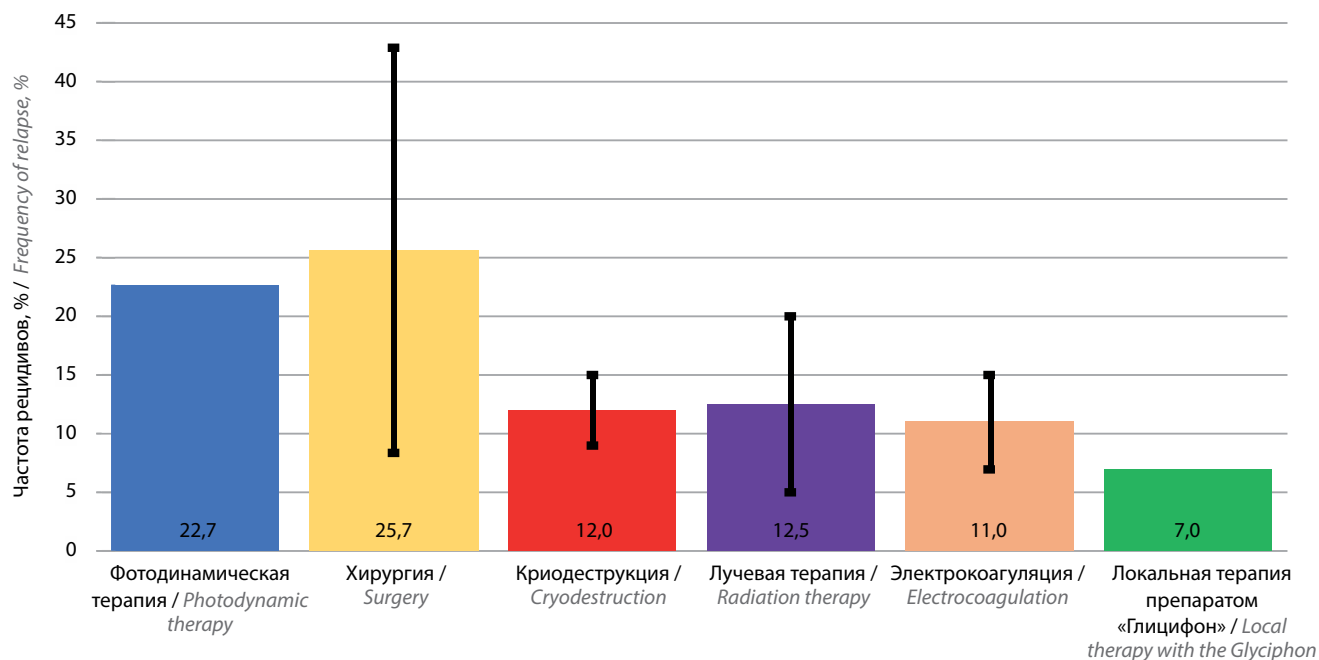


Рис. 10. Средняя частота рецидивирования базальноклеточного рака кожи в зависимости от метода лечения (по данным литературы и настоящего исследования)

Fig. 10. The mean frequency of relapse of basal cell carcinoma, depending on the treatment method (according to the literature and this study)

Относительно низкая частота рецидивов (7 %) при локальной химиотерапии глицифоном может составить его преимущество перед другими вариантами лечения, в частности хирургическим.

По данным научной литературы, рецидивы после фотодинамической терапии рака кожи, в том числе БКРК, зарегистрированы у 22,7 % пациентов (в сроки от 6 мес до 4 лет) [14], после неаппаратной криодеструкции — у 9–15 % [15], после хирургического иссечения частота рецидивирования БКРК на голове составляет от 8,4 до 42,9 % и зависит от размеров опухоли [16], после электрокоагуляции — 7–15 %, после лучевой терапии — 5–20 % [17]. У некоторых методов лечения БКРК значения частоты рецидивов очень разнятся, поэтому на рис. 10 приведены средние значения с указанием диапазона от минимальных до максимальных.

Обсуждение

Глицифон активно изучался в 90-е годы XX в. В экспериментах *in vivo* он успешно подавлял рост первичных асцитных опухолей на 80–100 %, солидных — на 50–70 % [18]. Механизм антибластомного действия глицифона связан с нарушением процесса митоза опухолевых клеток.

Глицифон влияет на все периоды митотического цикла, вызывая блок различной глубины и длительности, в наибольшей степени задерживая клетки в фазах G1 и M, а также G2 [19]. В культурах тканей препарат оказывал избирательное цитотоксическое действие на опухолевые клетки, вызывая в них глубокие дистрофические изменения, сопровождающиеся уменьшением содержания нуклеиновых кислот и подавлением активности окислительно-восстановительных

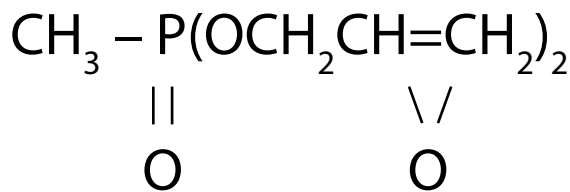


Рис. 11. Химическая структура глицифона

Fig. 11. The chemical structure of glyciphon

ферментов, а также останавливая вступление клеток в митоз и индуцируя различные аномалии их деления [20].

Поскольку доклинические исследования показали высокую эффективность, были начаты испытания глицифона как средства для лечения рака кожи в ведущих клинических базах Фармакологического комитета Минздрава СССР: в Ленинградском научно-исследовательском институте онкологии им. Н.Н. Петрова (профессором М.Л. Гершановичем), Московском областном научно-исследовательском клиническом институте им. М.Ф. Владимирского (профессором Б.А. Беренштейном), Онкологическом научном центре АМН СССР (профессором А.М. Гариным), Центральном кожно-венерологическом институте (профессором Ю.К. Скрипкиным). Так, в Казанском городском и Татарском республиканском онкологических диспансерах 490 пациентов с БКРК получали лечение глицифоном [20]. У подавляющего большинства пациентов опухоли локализовались в области лица, реже на туловище и конечностях. В основном очаги поражения были единичными и имели размеры от 0,5 до 3 см. Давность заболевания составляла у 120 больных — менее 1 года, у 240 — менее 3 лет, у 13 — менее 5 лет, у остальных — более 5 лет. Лечение осуществляли амбулаторно. Аппликации проводились ежедневно. Для полного излечения требовалось от 9 до 12 аппликаций, реже 15. Для оценки результата лечения проводилось контрольное цитологическое исследование материала из зоны опухоли. Полное рубцевание ложа опухоли происходило в течение 15–20 дней. Из 490 больных с БКРК у 489 достигнуто стойкое клиническое выздоровление (сроки наблюдения 5–7 лет).

В настоящее время выпуск препарата и его исследования возобновлены [13, 21–23]. В частности, А.В. Гилев и соавт. исследовали эффективность «Глицифона» в лечении рецидивного БКРК язвенного типа с очагами диаметром 0,5–1,5 см. Полностью излечились 12 из 14 пациентов, у 2 объем опухоли уменьшился только на 70 % из-за глубокого прорастания опухоли в рубцовую ткань [24, 25]. Аналогичные результаты

были получены Г.Ж. Иншаковой и соавт. при лечении 19 пациентов с рецидивами БКРК [26]. Л.Н. Залялютинова, Р.С. Гараев выполнили обзор исследований эффективности и безопасности «Глицифона» [27].

Сравнение затрат на лечение базальноклеточного рака кожи (фармакоэкономическое исследование)

В настоящее время лечение больных БКРК осуществляется в рамках программы обязательного медицинского страхования. Стоимость лечения пациента рассчитывается по тарифам согласно клинико-статистическим группам и зависит от многих факторов: региона, медицинского учреждения, уровня вмешательства, сопутствующих заболеваний и других параметров. Для расчетов стоимости лечения больных были взяты данные по Республике Татарстан*. Расчеты производились по минимальному тарифу для стационарного лечения БКРК, так как в настоящее время хирургический метод используется наиболее часто при лечении больных с этой патологией. Согласно расчетам затраты бюджетных средств на лечение 1 пациента в 2019 г. составили не менее 32049,64 руб. В пересчете на общее число случаев заболевания (около 70 тыс.) в Российской Федерации общие затраты бюджетных средств ожидаемо составят 2243474560 руб. Данный показатель не учитывает повышающие коэффициенты, связанные, например, с наличием сопутствующих заболеваний или более высокой затратоемкостью лечения, поэтому можно ожидать увеличения объема затрат на лечение.

Несмотря на относительно низкую частоту метастазирования, при запущенном БКРК встречаются случаи поражения мягких тканей и костей лицевого скелета. Таким больным показана системная химиотерапия. Пример лекарственного препарата для такой терапии — висмодегиб. Однако, являясь инновационным препаратом, он имеет высокую цену. Стоимость курса лечения висмодегибом при цене не менее 227 тыс. рублей за 1 упаковку и при использовании 6 упаковок составляет в итоге не менее 1 млн 362 тыс. рублей. При этом в ходе исследований висмодегиба были зарегистрированы нежелательные лекарственные реакции у 52,9 % пациентов. Наиболее распространенными из побочных эффектов были мышечные спазмы, alopecia, дисгевзия, снижение массы тела, повышенная утомляемость и тошнота. Таким образом, каждый случай метастатического БКРК значительно повышает затраты на лечение больного, при этом в большинстве случаев не достигается полное излечение. При частоте неоперабельной формы БКРК 1,3 % больных — это 910 человек, а затраты бюджета на их лечение составят

*Расчет выполнен Д.А. Василькиным (Институт фармации Казанского государственного медицинского университета) и А.Н. Анисимовым (Институт фундаментальной медицины и биологии Казанского Федерального университета).

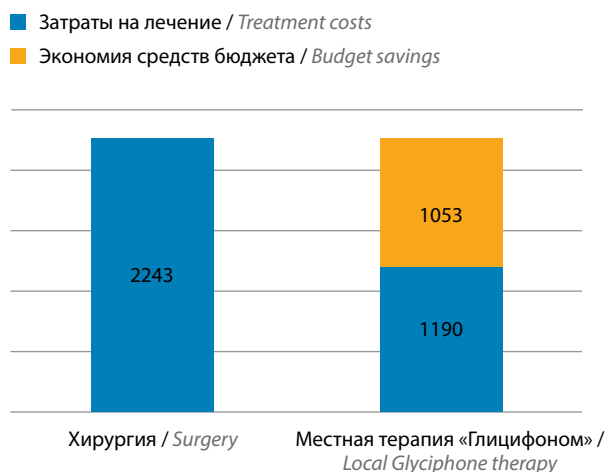


Рис. 12. Прогноз затрат на лечение больных базалиомой в России на 2020 г. (млн руб.)

Fig. 12. Forecast of basal cell carcinoma treatment expenditures in Russia in 2020 (million rubles)

1 239 420 000 рублей. Эта сумма увеличит на 55 % затраты бюджета на лечение больных с БКРК.

В то же время при использовании метода локальной химиотерапии препаратом «Глицифон» стоимость терапии будет ниже, чем при хирургическом лечении. Она будет складываться из стоимости консультаций онколога, гистологического (или цитологического)

исследования и стоимости препарата. Стоимость консультаций (1 первичная и 3 повторных) и исследований (3 гистологических (или цитологических)) составляет около 6 тыс. рублей, стоимость препарата — 11 тыс. рублей. Большинству больных, по данным проведенного исследования, потребовался 1 курс лечения с использованием 1 упаковки глицифона. Расчеты произведены на основе данных о стоимости платных медицинских услуг стационара и цены препарата в интернет-аптеках. Общая стоимость лечения ожидаемо составит 17 тыс. рублей. Общие ожидаемые затраты бюджета составят 1 млрд 190 млн руб. Таким образом, локальная терапия БКРК препаратом «Глицифон» в сравнении с использованием хирургического метода лечения может обеспечить экономию средств бюджета в размере около 1 053 474 560 руб. (рис. 12).

Заключение

Локальная химиотерапия «Глицифоном» является эффективным и безопасным средством для лечения БКРК. Частота рецидивов при терапии «Глицифоном» составляет 7 %. Применение такой локальной химиотерапии может не только улучшить эстетические результаты лечения, снизить риски, ассоциированные с хирургическим лечением, но и повысить доступность для больных и значительно сократить затраты федерального бюджета на лечение.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Rogers H.W., Weinstock M.A., Harris A.R. et al. Incidence estimate of nonmelanoma skin cancer in the United States, 2006. *Arch Dermatol* 2010;146(3):283–7. DOI: 10.1001/archdermatol.2010.19.
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2019. 236 с. [State of cancer care in Russia in 2018. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow, 2019. 236 c. (In Russ.)].
3. Rowe D.E., Carroll R.J., Day C.L. Jr. Long-term recurrence rates in previously untreated(primary) basal cell carcinoma: implications for patient follow-up. *J Dermatol Surg Oncol* 1989;15(3):315–28. DOI: 10.1111/j.1524-4725.1989.tb03166.x.
4. Kuijpers D.I., Thissen M.R., Berretty P.J. et al. Surgical excision versus curettage plus cryosurgery in the treatment of basal cell carcinoma. *Dermatol Surg* 2007;33(5):579–87. DOI: 10.1111/j.1524-4725.2007.33117.x.
5. American Academy of Dermatology, American College of Mohs Surgery, American Society for Dermatologic Surgery Association et al. AAD/ACMS/ASDSA/ASMS 2012 appropriate use criteria for Mohs micrographic surgery: a report of the American Academy of Dermatology, American College of Mohs Surgery, American Society for Dermatologic Surgery Association, and the American Society for Mohs Surgery. *Dermatol Surg* 2012;38(10):1582–603. DOI: 10.1111/j.1524-4725.2012.02574.x.
6. Julian C., Bowers P.W., Pritchard C. A comparative study of the effects of disposable and Volkmann spoon curettes in the treatment of basal cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2009;161(6):1407–9. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2009.09425.x.
7. Блохин Н.Н. Клиническая онкология. В 2 т. Т. 1. М.: Медицина, 1997. 646 с. [Blokhin N.N. Clinical oncology. In 2 vol. Vol. 1. Moscow: Meditsina, 1997. 646 p. (In Russ.)].
8. Снарская Е.С., Молочков В.А., Кражева С.С. Базилома: современный менеджмент и терапевтическая стратегия. *Российский журнал кожных и венерических болезней* 2008;(4):45–8. [Snarskaya E.S., Molochkov V.A., Krazheva S.S. Basalioma: current management and therapeutic strategy. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney* = Russian Journal of Skin and Venereal Diseases 2008;(4):45–8. (In Russ.)].
9. Волгин В.Н., Соколова Т.В., Колбина М.С., Соколовская А.А. Базально-клеточный рак кожи: диагностика, лечение (часть 2). *Вестник дерматологии и венерологии* 2013;(2):16–23. [Volgin V.N., Sokolova T.V., Kolbina M.S., Sokolovskaya A.A. Basalioma: diagnostics, treatment(part 2). *Vestnik dermatologii i venerologii* = Bulletin of Dermatology and Venereology 2013;(2):16–23. (In Russ.)].
10. Титов К.С., Красноруцкий А.В., Нараева М.В. Нехирургические методы лечения базально-клеточного рака кожи. *Клиническая дерматология и венерология* 2019;18(1):13–7. [Titov K.S., Krasnorutskiy A.V., Nagaeva M.V. Non-surgical treatment of basal cell skin cancer(in Russian only). *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya* =

- Russian Journal of Dermatology and Venereology 2019;18(1):13–7. (In Russ.).
11. Blixt E., Nelsen D., Stratman E. Recurrence rates of aggressive histologic types of basal cell carcinoma after treatment with electrodesiccation and curettage alone. *Dermatol Surg* 2013;39(5):719–25. DOI: 10.1111/dsu.12122.
12. Подвязников С.О. Опыт локальной химиотерапии базально-клеточного рака кожи проблемных зон лица препаратом Глицифон. Опухоли головы и шеи 2017;7(1):22–5. [Podvyaznikov S.O. Experience in local Glyciphon chemotherapy of basal cell carcinoma of the problem face areas. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2017;7(1):22–5. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2017-7-1-22-25.
13. Нечаева О.Б., Михайлова Ю.В., Чухриенко И.Ю. Эпидемиологическая ситуация при онкологических заболеваниях в России. Медицинский алфавит 2018;2(31):54–60. [Nechaeva O.B., Mikhailova Yu.V., Chukhrienko I.Yu. Epidemiological situation in case of cancer in Russia. *Meditinsky alfavit = Medical Alphabet* 2018;2(31):54–60. (In Russ.).]
14. Капинус В.Н., Каплан М.А. Фотодинамическая терапия местнораспространенного рака кожи у пожилых и соматически ослабленных больных. Российский биотерапевтический журнал 2008;7(1):11–28. [Kapinus V.N., Kaplan M.A. Photodynamic therapy of locally advanced skin cancer in elderly and somatically burdened patients. *Rossiysky bioterapevtichesky zhurnal = Russian Biotherapeutic Journal* 2008;7(1):11–28. (In Russ.).]
15. Гладко В.В., Шафранов В.В., Калмыкова З.В. и др. СВЧ криодеструкция базалиом у пациентов пожилого возраста. Клиническая геронтология 2005;11(3):43–9. [Gladko V.V., Shafranov V.V., Kalmykova Z.V. et al. Microwave cryosurgery of basal cell carcinoma in patients of advanced age. *Klinicheskaya gerontologiya = Clinical Gerontology* 2005;11(3):43–9. (In Russ.).]
16. Молочков В.А., Снарская Е.С., Поляков П.Ю. и др. К проблеме базалиом кожи. Российский журнал кожных и венерических болезней 2005;(6):4–9. [Molochkov V.A., Snarskaya Ye.S., Polyakov P.Yu. To the treatment of skin basalomas. *Rossiysky zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney = Russian Journal of Skin and Venereal Diseases* 2005;(6):4–9. (In Russ.).]
17. Chao C.K., Gerber R.M., Perez C.A. Reirradiation of recurrent skin cancer of the face. A successful salvage modality. *Cancer* 1995;75(9):2351–5.
18. Studentsova I.A., Garaev R.S. Toxicity and some biological effects of phosphoroorganic epoxides. Экспериментальная и клиническая фармакология 1996;59(6):31–3. [Studentsova I.A., Garaev R.S. Toxicity and some biological effects of phosphoroorganic epoxides. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya = Russian Journal of Experimental and Clinical Pharmacology* 1996;59(6):31–3].
19. Дубинская С.Н., Зеленкова Н.П. и соавт. Изменение клеточного цикла в популяции клеток асцитной опухоли Эрлиха под влиянием антибластного препарата. Цитология и генетика 1983;17(2):54–8. [Dubinskaya S.N., Zelenkova N.P. et al. Changes in the cell cycle in the population of Ehrlich's ascitic tumor cells under the influence of an anti-blastoma drug. *Tsitologiya i genetika = Cytology and Genetics* 1983;17(2):54–8. (In Russ.).]
20. Гараев Р.С., Залыютдинова Л.Н., Гильмутдинова В.Р., Студенцова И.А. Глицифоновая мазь – лекарственное средство для лечения рака и предраковых заболеваний кожи. Казанский медицинский журнал 2004;85(6):401–5. [Garaev R.S., Zalyalyutdinova L.N., Gilmutdinova V.R., Studentsova I.A. Glyciphon ointment – a drug for the treatment of cancer and precancerous skin diseases]. *Kazansky meditsinsky zhurnal = Kazan Medical Journal* 2004;85(6):401–5. (In Russ.).]
21. Студенцова И.А., Романов Н.П., Гараев Р.С. Опыт применения глицифоновой мази при раке и предраковых заболеваниях кожи. Вопросы онкологии 1999;45(4):448–9. [Studentsova I.A., Romanov N.I., Garaev R.S. Experience of application of the glyciphon ointment in cancer and pre-cancer skin diseases. *Voprosy Onkologii = Oncology Issues* 1999;45(4):448–9. (In Russ.).]
22. Гараев Р.С., Гилев А.В., Студенцова И.А. Эффективность глицифоновой мази при лечении рецидивов карцином кожи головы и шеи. В сб.: Тезисы докладов III Всероссийского национального конгресса «Человек и лекарство». М., 1996. С. 99. [Garaev R.S., Gilev A.V., Studentsova I.A. Effectiveness of glyciphon ointment in the treatment of recurrent carcinomas of the head and neck. In: *Proceedings of the III Russian National Congress "Man and medicine"*. Moscow, 1996. P. 99. (In Russ.).]
23. Глицифон в клинической практике. Методические рекомендации для врачей. Под ред. С.О. Подвязникова. М., 2018. 12 с. [Glyciphon in clinical practice. Guidelines for doctors. Ed. by S.O. Podvyaznikov. Moscow, 2018. 12 p. (In Russ.).]
24. Гилев А.В., Студенцова И.А., Гараев Р.С. и др. Лечение глицифоновой мазью базально-клеточного рака кожи, индуцированного радиационным излучением. Вопросы онкологии 1999;45(4):450–1. [Gilev A.V., Studentsova I.A., Garaev R.S. et al. Treatment of basal cell skin cancer induced by radiation with glyciphon ointment. *Voprosy onkologii = Oncology Issues* 1999;45(4):450–1. (In Russ.).]
25. Гараев Р.С., Фильмутдинова В.Р., Кузнецов В.Т., Студенцова И.А. Глицифоновая мазь в лечении первично-множественного базальноклеточного рака кожи. *Terra Medica* 2002;(4):23–4. [Garaev R.S., Gilmutdinova V.R., Kuklin V.T., Studentsova I.A. Glyciphon ointment in the treatment of primary multiple basal cell skin cancer. *Terra Medica* 2002;(4):23–4. (In Russ.).]
26. Иншакова Г.Ж., Ахметзянов Ф.Ш., Студенцова И.А. Применение глицифоновой мази при рецидивах базалиом кожи после близкофокусной рентгенотерапии. В сб.: Фармакология и токсикология фосфорорганических соединений и других биологически активных веществ. Казань, 1996. Вып. 3. С. 90. [Inshakova G.J., Ahmetzyanov F.S., Studentsova I.A. Application of the glyciphon ointment at recurrent skin basalomas after the close focus roentgen therapy. In: *Pharmacology and toxicology of organo-phosphorous compounds and other biologically active substances*. Kazan, 1996. Vol. 3. P. 90. (In Russ.).]
27. Залыютдинова Л.Н., Гараев Р.С. Клинико-экспериментальные исследования отечественного лекарственного средства глицифон – представителя фосфорорганических эпоксидов для лечения базально-клеточного рака кожи Опухоли головы и шеи 2015;5(3):31–8. [Zalyalyutdinova L.N., Garaev R.S. The Russian drug glyciphon, an organophosphorus epoxides for the treatment of basal cell carcinoma – clinical and experimental studies. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2015;5(3):31–8. (In Russ.).] DOI: 10.17650/2222-1468-2015-5-3-31-38.

Вклад авторов

С.О. Подвязников: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных клинических данных, написание текста статьи;

А.М. Мудунов: разработка дизайна исследования, научное редактирование статьи;

А.В. Игнатова: анализ полученных данных, написание текста статьи;

Д.А. Василькин, А.Н. Анисимов: выполнение фармакоэкономического анализа;

П.И. Щенников: получение данных для анализа.

Authors' contributions

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

A.M. Mudunov: developing the research design, scientific editing of the article;

A.V. Ignatova: analysis of the obtained data, article writing;

D.A. Vasilkin, A.N. Anisimov: pharmacoeconomic analysis;

P.I. Shchennikov: obtaining data for analysis.

ORCID авторов/ORCID of authors

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

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

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 и публикацию своих данных.

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

Статья поступила: 22.01.2020. **Принята к публикации:** 06.03.2020.

Article submitted: 22.01.2020. **Accepted for publication:** 06.03.2020.

Биопсия сигнального лимфатического узла шеи при плоскоклеточном раке языка cT1–2N0: проспективное одноцентровое исследование

М.А. Котов¹, З. А.-Г. Раджабова¹, С.Н. Новиков¹, П.И. Крживицкий¹, О.И. Пономарева¹,
Е.В. Костромина¹, В.А. Кушнарев¹, М.А. Раджабова²

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

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

Контакты: Замира Ахмед-Гаджиевна Раджабова radzat@mail.ru

Цель исследования — оценить информативность биопсии сигнального лимфатического узла (ЛУ) при плоскоклеточном раке языка cT1–2N0.

Материалы и методы. В проспективное одноцентровое исследование включены 26 пациентов с морфологически верифицированным плоскоклеточным раком языка cT1–2 и отсутствием клинических и радиологических признаков метастатического поражения ЛУ шеи. У всех пациентов проведено радиоизотопное исследование для определения варианта лимфооттока от первичной опухоли и топографии сигнальных ЛУ. Информативность биопсии сигнальных ЛУ оценена при применении 2 диагностических моделей. При использовании 1-й диагностической модели сигнальными ЛУ считались все узлы, которые накапливают коллоид, меченный изотопом ^{99m}Tc. В рамках 2-й модели в качестве сигнальных ЛУ рассматривались только узлы, накапливающие радиоколлоид и находящиеся в непосредственной близости к первичной опухоли языка и/или связанные с первичной опухолью приносящими лимфатическими сосудами.

Результаты. При использовании 1-й диагностической модели чувствительность биопсии сигнальных ЛУ составила 66,6 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 9,43–99,16 %), специфичность — 100 % (95 % ДИ 85,18–100,00 %), прогностическая ценность положительного результата — 100 %, прогностическая ценность отрицательного результата — 95,83 % (95 % ДИ 82,28–99,13 %), диагностическая точность — 96,15 % (95 % ДИ 80,36–99,90 %), а если вместе с сигнальными ЛУ были удалены все ЛУ, расположенные на одном с ними уровне, информативность биопсии приближалась к 100 %. При использовании 2-й диагностической модели чувствительность биопсии сигнальных ЛУ составила 33,3 % (95 % ДИ 0,84–90,57 %), специфичность — 100 % (95 % ДИ 85,18–100,00 %), прогностическая ценность положительного результата — 100 %, прогностическая ценность отрицательного результата — 92 % (95 % ДИ 83,78–96,24 %), диагностическая точность — 92,31 % (95 % ДИ 74,87–99,05 %).

Заключение. Данные об особенностях лимфооттока от первичной опухоли и топографии сигнальных ЛУ у пациентов с плоскоклеточным раком языка cT1–2N0M0 позволяют определить объем лимфодиссекции у каждого пациента индивидуально. В случае одностороннего лимфооттока односторонняя лимфодиссекция оправдана, а в случае двустороннего лимфооттока она сопряжена с достаточно высоким (до 10 %) риском метастатического поражения ЛУ на противоположной стороне шеи. Необходимо удаление всех ЛУ, накапливающих радиофармпрепарат, и регионарных ЛУ, расположенных на тех же уровнях.

Ключевые слова: рак языка, биопсия сигнального лимфатического узла, прогностическая ценность, радиоизотопное исследование, однофотонная эмиссионная компьютерная томография

Для цитирования: Котов М.А., Раджабова З.А.-Г., Новиков С.Н. и др. Биопсия сигнального лимфатического узла шеи при плоскоклеточном раке языка cT1–2N0: проспективное одноцентровое исследование. Опухоли головы и шеи 2020;10(1):84–92.

DOI: 10.17650/2222-1468-2020-10-1-84-92



Sentinel lymph node biopsy for oral tongue squamous cell carcinoma cT1–2N0: prospective single-center study

М.А. Котов¹, З. А.-Г. Раджабова¹, С.Н. Новиков¹, П.И. Крживицкий¹, О.И. Пономарева¹, Е.В. Костромина¹,
В.А. Кушнарев¹, М.А. Раджабова²

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 evaluate the informativeness of the biopsy technique of the signal lymph node (LN) in squamous cell carcinoma of the tongue cT1–2N0.

Materials and methods. A prospective, single-center study included 26 patients with morphologically verified squamous cell carcinoma of the tongue cT1–2 and the lack of clinical and radiological data for metastatic damage to the LNs of the neck. All patients underwent a radioisotope study of the lymphatic flow from the primary tumor and the topography of the signal LNs. The informativeness of the biopsy of the signal LNs was evaluated in accordance with 2 diagnostic models. When using the first diagnostic model, all LNs accumulating colloids labeled with the ^{99m}Tc isotope were considered signal LNs. In the second model, only nodes accumulating radiocolloids and located in the immediate vicinity of the primary tumor of the tongue and/or connected with the primary tumor by the “pathway” of the lymphatic vessels were considered as signal LNs.

Results. The sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value and diagnostic accuracy, according to the 1st diagnostic model, were 66.6 % (95 % confidence interval (CI) 9.43–99.16), 100 % (95 % CI 85.18–100 %), 100 %, 95.83 % (95 % CI 82.28–99.13 %), 96.15 % (95 % CI 80.36–99.90 %), and when all LNs located along with the signal LNs were removed at the same levels as regional LNs, the sensitivity increased to 100 %. In the second model, the diagnostic values were: 33.3 % (95 % CI 0.84–90.57), 100 % (95 % CI 85.18–100.00), 100 %, 92 % (95 % CI 83.78–96.24), 92.31 % (95 % CI 74.87–99.05 %).

Conclusion. Evaluation of lymphatic outflow from the primary tumor and assessment of sentinel lymph node location in patients with stage cT1–2N0M0 squamous cell carcinoma of the tongue allow a doctor to determine the volume of lymph node dissection for each patient individually. Unilateral lymph node dissection is acceptable in patients with unilateral lymphatic outflow, whereas in patients with bilateral lymphatic outflow, it is associated with a quite high (up to 10 %) risk of metastatic lesions in the lymph nodes on the opposite side of the neck. It is necessary to excise all lymph nodes accumulating radiocontrast agent and regional lymph nodes located at the same levels.

Key words: oral tongue cancer, sentinel lymph node biopsy, predictive value, radioisotope study, single-photon emission computed tomography

For citation: Kotov M.A., Radzhabova Z.A.-G., Novikov S.N. et al. Sentinel lymph node biopsy for oral tongue squamous cell carcinoma cT1–2N0: prospective single-center study. *Opukholi golovy i shei* = Head and Neck Tumors 2020;10(1):84–92. (In Russ.).

Введение

Плоскоклеточный рак слизистой оболочки полости рта — один из распространенных видов злокачественных опухолей с тенденцией к росту заболеваемости [1]. Поражение шейных лимфатических узлов (ЛУ) рассматривается в качестве одного из наиболее важных прогностических факторов, который ассоциируется со снижением общей выживаемости (до 50 %) и увеличением вероятности отдаленного метастазирования [2]. Своевременное выявление «скрытых» метастазов в ЛУ шеи, которые ранее не были обнаружены при клиническом и инструментальном обследовании (ультразвуковом исследовании, магнитно-резонансной томографии (МРТ), компьютерной томографии (КТ)), имеет большое значение для правильного определения стадии заболевания и выбора оптимальной тактики лечения [3, 4].

Частота «скрытых» метастазов в ЛУ шеи у пациентов с ранним плоскоклеточным раком полости рта (сT1–2N0M0) остается высокой — 20–33 % [5]. Результаты рандомизированных проспективных клинических исследований, данные систематических обзоров [6–10] и метаанализа [11] свидетельствуют о более высокой выживаемости пациентов, у которых одновременно с удалением первичной опухоли выполнена селективная шейная лимфодиссекция, по сравнению с больными, у которых лимфодиссекция проведена после клинического проявления метастатического поражения ЛУ. С другой стороны, в 60–70 % случаев при отсутствии у пациентов клинических и инструментальных признаков поражения шейных ЛУ результаты патоморфологического исследования удаленных ЛУ и данные динамического наблюдения указывают на отсутствие

регионарных метастазов, а выполнение селективной шейной лимфодиссекции у этих пациентов не улучшает показатели выживаемости, но приводит к выраженным функциональным нарушениям и эстетическим дефектам.

Биопсия сигнальных ЛУ рассматривается в качестве диагностического метода, который может с высокой точностью установить наличие «скрытых» метастазов, определить показания к шейной лимфодиссекции и минимизировать частоту нежелательных последствий хирургического лечения [12].

Концепция сигнальных ЛУ на протяжении нескольких десятилетий успешно применяется у больных раком молочной железы [3] и меланомой кожи [13]. Возможности биопсии сигнальных ЛУ при плоскоклеточном раке полости рта продолжают исследоваться, поэтому она носит рекомендательный характер.

Ранее нами были изучены возможности визуализации сигнальных ЛУ при опухолях свободной части языка [14]. Основной целью данного исследования стала оценка диагностических возможностей биопсии сигнальных ЛУ у пациентов с плоскоклеточным раком свободной части языка сT1–2N0M0.

Материалы и методы

В проспективное одноцентровое исследование включены 26 пациентов в возрасте от 33 до 84 лет (в среднем $55,4 \pm 10,1$ года) с верифицированным диагнозом плоскоклеточного рака свободной части языка сT1–2N0M0 (табл. 1). Во всех случаях данные МРТ с внутривенным контрастированием и ультразвукового исследования указывали на отсутствие признаков поражения ЛУ шеи.

Таблица 1. Характеристика пациентов с плоскоклеточным раком языка cT1–2N0M0, у которых проведена биопсия сигнальных лимфатических узлов (n = 26)

Table 1. Characteristics of patients with stage cT1–2N0M0 squamous cell carcinoma of the tongue who underwent sentinel lymph node biopsy (n = 26)

Характеристика Characteristic	Число пациентов, абс. Number of patients, abs.
Пол: Sex:	
мужской male	14
женский female	12
Стадия по классификации TNM 8-го пересмотра: TNM (8 th edition) stage:	
cT1N0	14
cT2N0	12
Переход за срединную линию: Extension beyond the median line:	
есть yes	5
нет no	21
Факторы риска: курение Risk factors: smoking	18
Характер лимфатического оттока: Type of lymphatic outflow:	
односторонний unilateral	16
двусторонний bilateral	10
Неоадьювантная химиотерапия: Neoadjuvant chemotherapy:	
проведена yes	12
не проводилась no	14
Хирургическое лечение: Surgery:	
гемиглоссэктомия hemiglossectomy	11
резекция <50 % объема языка resection of <50 % of the tongue	6
криодеструкция cryodestruction	9
Шейная лимфодиссекция: Cervical lymph node dissection:	
радикальная radical	2
селективная selective	24
Патоморфологические характе- ристики: Pathomorphological characteristics:	
высокодифференцированный well differentiated	9
умеренно-дифференцированный moderately differentiated	15
низкодифференцированный poorly differentiated	2

Стадию заболевания определяли в соответствии с классификацией TNM 8-го пересмотра, разработанной Американским объединенным онкологическим комитетом (American Joint Committee on Cancer), с использованием данных МРТ мягких тканей шеи с внутривенным контрастированием, ультразвукового исследования в сочетании с компрессионной эластографией ЛУ шеи, КТ грудной и брюшной полости с внутривенным контрастированием.

Биопсию сигнальных ЛУ осуществляли в соответствии с рекомендациями Европейской ассоциации специалистов в области ядерной медицины (European Association of Nuclear Medicine) по двухдневному протоколу [15]. Для визуализации сигнальных ЛУ использовали радиофармпрепарат «Технефит» (радиоколлоид, меченный изотопом ^{99m}Tc, с диаметром частиц от 80–100 до 1000 нм). За 14–24 ч до операции выполняли подслизистую инъекцию этого радиофармпрепарата в 4 точки вокруг опухоли языка (на «3, 6, 9, 12 часах» условного циферблата).

Через 60–120 мин после введения 0,2–0,5 мл радиофармпрепарата с суммарной активностью 100–150 МБк проводили исследование лимфатического оттока и картирование ЛУ методом однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) в сочетании с КТ на аппарате Symbia T16 (Siemens, Германия). ОФЭКТ осуществляли с использованием низкоэнергетического коллиматора высокого разрешения (low energy high resolution) при следующих параметрах: сканирующая матрица 128 × 128 пикс, шаг сканирования 3°, время экспозиции кадра 16 с, угол ротации для каждого детектора 180°. Исследование проводили при положении пациента лежа на спине с разогнутым шейным отделом позвоночника. Верхняя граница сканирования проходила на уровне I шейного позвонка, нижняя граница — на 1 см ниже ключиц. После выполнения ОФЭКТ, не меняя положение пациента на столе, проводили спиральную КТ с толщиной среза 5 мм и реконструкцией 1,5 мм при следующих параметрах сканирования: напряжение трубки 120 кВ, сила тока 80–100 мА, время оборота трубки 0,5 с, время сканирования 15 с, шаг стола 1 мм.

Данные ОФЭКТ-КТ позволили получить информацию о характере лимфатического оттока от первичной опухоли языка (ипсилатеральный, контралатеральный или двусторонний) и топографии сигнальных ЛУ. Оценка данных ОФЭКТ-КТ осуществлялась двумя специалистами в области ядерной медицины с опытом работы более 10 лет.

На следующем этапе с целью планирования оптимального хирургического доступа к лимфатическому коллектору при помощи гамма-зонда Gamma Finder II (World of Medicine GmbH, Германия) чрескожно проводили идентификацию сигнальных ЛУ с нанесением маркерных меток на коже. На следующий день, спустя

16–18 ч после перитуморального введения радиофармпрепарата, выполняли хирургическую операцию. На 1-м этапе осуществляли интраоперационный поиск и биопсию сигнальных ЛУ с последующей лимфодиссекцией, на 2-м этапе удаляли первичную опухоль языка. Разрез кожи производили в соответствии с топографией сигнальных ЛУ и объемом шейной лимфодиссекции. После формирования хирургического доступа при помощи гамма-зонда Gamma Finder II осуществляли поиск сигнальных ЛУ. В тех случаях, когда числовые показания зонда и звуковой сигнал свидетельствовали об активном накоплении радиофармпрепарата в ЛУ, эти ЛУ расценивались как сигнальные.

Удаленные сигнальные ЛУ повторно исследовались с помощью гамма-зонда для подтверждения активного накопления радиофармпрепарата. После этого выполняли стандартную шейную лимфодиссекцию разного объема на стороне расположения опухоли. Вне зависимости от топографии путей лимфатического оттока шейная лимфодиссекция была радикальной (удаляли ЛУ I–V уровней шеи) или селективной (удаляли ЛУ <5 уровней).

Патоморфологическое исследование сигнальных ЛУ проводили в соответствии с протоколом, предложенным в исследовании SENT [5]. ЛУ фиксировали в 10 % нейтральном буферизированном растворе формалина в течение 24 ч в соответствии с принципами стандартной лабораторной практики. Выполняли макроскопическое описание и измерение образцов ЛУ с удалением излишней окружающей жировой клетчатки. Узлы размером <2 мм в наибольшем измерении исследовали тотально, узлы размером от 2 до 5 мм разрезали пополам через ворота ЛУ или по линии, являющейся наибольшим расстоянием между полюсами ЛУ, и каждую половину исследовали отдельно (анфас). ЛУ диаметром >5 мм нарезали слоями толщиной 2 мм по линиям, параллельным наибольшему расстоянию между полюсами ЛУ, с анфасной обработкой каждого фрагмента.

Готовые парафиновые блоки окрашивали гематоксилином и эозином по стандартной методике. При помощи световой микроскопии оценивали наличие опухолевых клеток в структуре ЛУ. В случае отрицательного результата делали 6 серийно-ступенчатых срезов диаметром 150 мкм, из них 3 среза окрашивали по стандартной методике гематоксилином и эозином и методом световой микроскопии осуществляли поиск опухолевых клеток. В случае отсутствия опухолевых клеток в структуре ЛУ проводили иммуногистохимическое исследование 2 срезов с использованием антител к панцитокератину AE1/AE3. В случае положительной реакции с антителами данный срез сравнивали со срезом, окрашенным гематоксилином и эозином, и делали окончательное заключение о статусе ЛУ.

Не накапливающие радиофармпрепарат ЛУ исследовали по стандартной методике.

Все пациенты после хирургического лечения наблюдались на протяжении 2 лет. В течение 1-го года наблюдения проводили 4 контрольных осмотра с интервалом 3 мес, в течение 2-го года — 2 осмотра с интервалом 6 мес. Во время каждого контрольного визита выполняли клинический осмотр, МРТ и ультразвуковое исследование ЛУ и мягких тканей шеи.

При изучении диагностических возможностей биопсии сигнальных ЛУ в определении статуса регионарных ЛУ были использованы 2 диагностические модели. В 1-й модели в качестве сигнальных ЛУ рассматривались все ЛУ, накапливающие коллоид, меченный изотопом ^{99m}Tc . Во 2-й модели как сигнальные ЛУ квалифицировались только узлы, накапливающие радиоколлоид и находящиеся в непосредственной близости к первичной опухоли языка и/или связанные с первичной опухолью приносящими лимфатическими сосудами. Остальные ЛУ, накапливающие радиофармпрепарат, рассматривались как узлы 2-го порядка.

Информативность биопсии сигнальных ЛУ (чувствительность, специфичность, диагностическая точность, предсказательная ценность положительного и отрицательного ответа) оценивали отдельно для каждой из предложенных моделей.

В качестве «золотого стандарта» использовали данные патоморфологического исследования удаленных ЛУ при стандартной шейной лимфодиссекции, дополненные результатами клинического наблюдения за пациентами с целью раннего обнаружения рецидива заболевания в регионарных ЛУ.

Результаты

У 16 (61,3 %) из 26 пациентов наблюдался односторонний ипсилатеральный лимфоотток (рис. 1). При этом у 15 из 16 больных с односторонним лимфооттком опухоль свободной части языка была смещена латерально, среднее расстояние от медиального края опухоли до срединной линии составляло $9,27 \pm 4,45$ мм, а в 1 из 16 случаев опухоль распространялась за срединную линию на 2 мм.

У 10 из 26 (38,5 %) пациентов выявлен двусторонний лимфоотток (рис. 2), причем в 6 из 10 случаев опухоль была смещена латерально, среднее расстояние от медиального края опухоли до срединной линии составило $9,28 \pm 3,67$ мм. У 4 оставшихся пациентов опухоль распространялась за срединную линию на расстояние от 2 до 4 мм.

По данным патоморфологического исследования удаленных ЛУ и динамического наблюдения в течение 2 и более лет ни у одного из 16 пациентов с односторонним лимфооттком не было зафиксировано метастатического поражения ЛУ на контралатеральной стороне шеи.

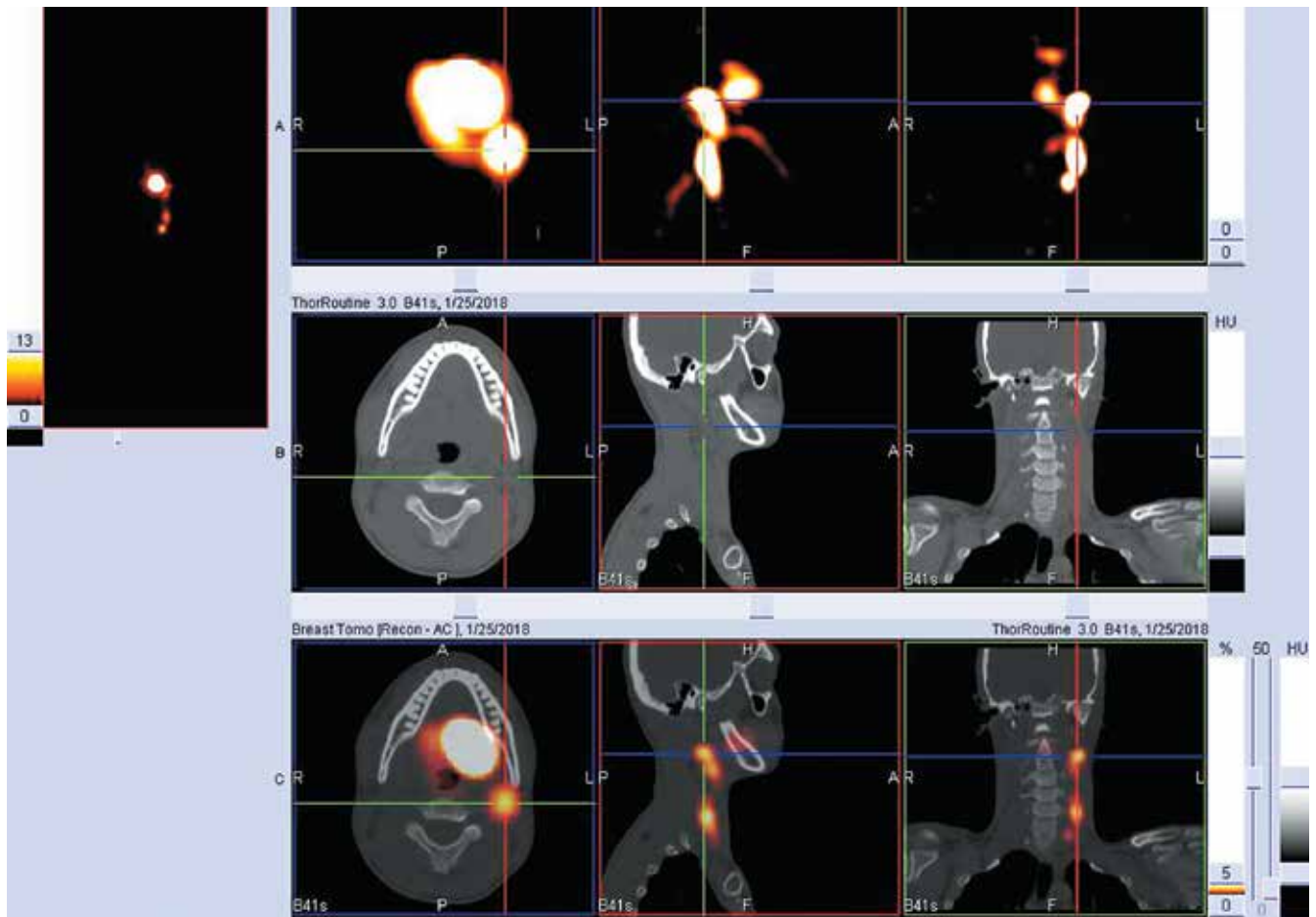


Рис. 1. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография головы и шеи, совмещенная с рентгеновской компьютерной томографией. Расположение сигнальных лимфатических узлов свидетельствует об одностороннем лимфатическом оттоке от опухоли языка

Fig. 1. Single-photon emission computed tomography/X-ray computed tomography image of the head and neck. Location of sentinel lymph nodes indicates unilateral lymphatic outflow from the tongue tumor

У 1 из 10 пациентов с двусторонним лимфооттоком, установленным по данным ОФЭКТ-КТ сигнальных ЛУ, после выполненной односторонней лимфодиссекции зарегистрировано прогрессирование процесса в сигнальных ЛУ на контралатеральной стороне шеи. При первичном лечении у этого пациента с латерализованной первичной опухолью была выполнена односторонняя лимфодиссекция только на стороне поражения [14].

Топография сигнальных ЛУ, накапливающих радиофармпрепарат, представлена в табл. 2.

Как указывалось выше, в 1-й диагностической модели сигнальными ЛУ считали все узлы, накапливающие коллоид, меченный изотопом ^{99m}Tc . При оценке информативности биопсии сигнальных ЛУ с использованием 1-й диагностической модели истинно положительные результаты, означающие поражение сигнальных и регионарных ЛУ, получены в 2 (7,7 %) из 26 случаев. Ложноотрицательные результаты, означающие поражение регионарных ЛУ без изменений в сиг-

нальных ЛУ, получены у 1 (3,8 %) больного. В оставшихся случаях метастатическое поражение сигнальных и регионарных ЛУ не выявлено, что трактовалось как истинно отрицательный результат. При использовании 1-й диагностической модели чувствительность биопсии сигнальных ЛУ составила 66,6 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 9,43–99,16 %), специфичность – 100 % (95 % ДИ 85,18–100,00 %), прогностическая ценность положительного результата – 100 %, прогностическая ценность отрицательного результата – 95,83 % (95 % ДИ 82,28–99,13 %), диагностическая точность – 96,15 % (95 % ДИ 80,36–99,90 %).

Если вместе с сигнальными ЛУ выполнялось удаление всех узлов, расположенных на одном с ними уровне, истинно положительные результаты (поражение сигнальных и регионарных ЛУ) наблюдались во всех случаях. При этом ложноотрицательных результатов не было, а чувствительность, специфичность, прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов и диагностическая точность составили 100 %.

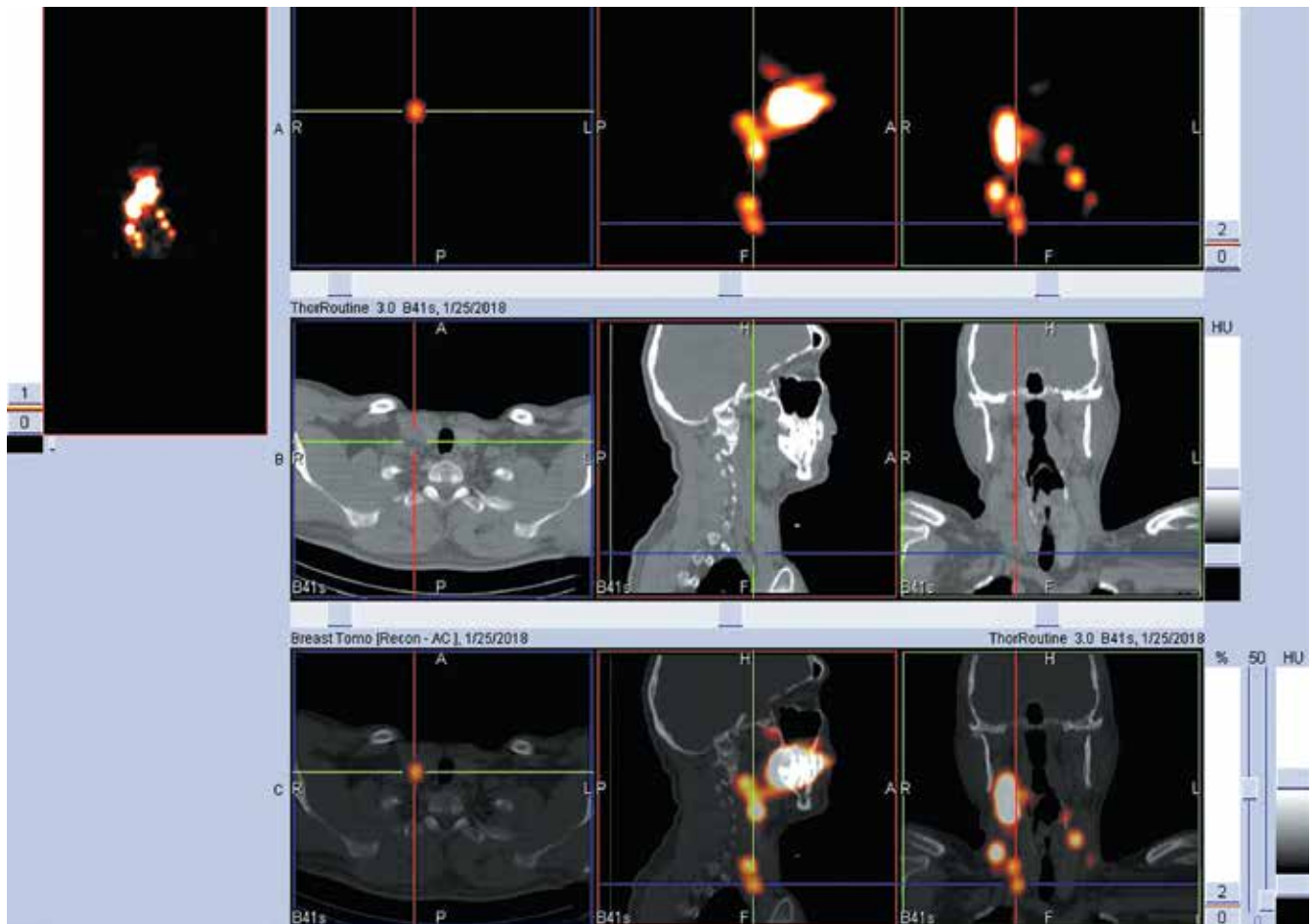


Рис. 2. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография головы и шеи, совмещенная с рентгеновской компьютерной томографией. Расположение сигнальных лимфатических узлов свидетельствует о двустороннем лимфатическом оттоке от опухоли языка

Fig. 2. Single-photon emission computed tomography/X-ray computed tomography image of the head and neck. Location of sentinel lymph nodes indicates bilateral lymphatic outflow from the tongue tumor

При оценке информативности биопсии сигнальных ЛУ в рамках 2-й модели, в которой в качестве сигнальных ЛУ рассматривались только узлы, накапливающие радиоколлоид и находящиеся в непосредственной близости от первичной опухоли языка и/или связанные с первичной опухолью приносящими лимфатическими сосудами, истинно положительные результаты наблюдались у 1 пациента, ложноотрицательные — у 2, а истинно отрицательные результаты были зарегистрированы в оставшихся 23 случаях. При использовании 2-й диагностической модели чувствительность биопсии сигнальных ЛУ составила 33,3 % (95 % ДИ 0,84–90,57 %), специфичность — 100 % (95 % ДИ 85,18–100,00 %), прогностическая ценность положительного результата — 100 %, прогностическая ценность отрицательного результата — 92 % (95 % ДИ 83,78–96,24 %), диагностическая точность — 92,31 % (95 % ДИ 74,87–99,05 %).

Обсуждение

Данные мировой научной литературы свидетельствуют о том, что у пациентов со злокачественными

новообразованиями полости рта cT1–2 без клинических признаков поражения регионарных ЛУ (cN0) риск выявления регионарных метастазов после хирургического лечения достигает 20–33 % [12], но выполнение селективной шейной лимфодиссекции, согласно результатам крупных проспективных рандомизированных исследований [6, 7–10], значительно повышает выживаемость (в сравнении с ее уровнем при тактике динамического наблюдения). Следует отметить, что в случае отказа от селективной лимфодиссекции вероятность возникновения рецидива в регионарных ЛУ может достигать 37 % [13].

Полученные нами данные указывают на значительную вариабельность путей лимфооттока от первичной опухоли языка. В большинстве случаев визуализирован лимфоотток в ЛУ I–III уровней при преобладании одностороннего варианта лимфооттока. Это согласуется с результатами R.W. Farmer и соавт., которые в 86 % случаев обнаружили сигнальные ЛУ на I–III уровнях [2].

Результаты нашего исследования подтверждают онкологическую обоснованность выполнения

Таблица 2. Распределение лимфатических узлов шеи, накапливавших радиофармпрепарат при однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, в зависимости от уровня их расположения и варианта лимфооттока

Table 2. Distribution of cervical lymph nodes accumulating radiocontrast agent used in single-photon emission computed tomography according to their location and type of lymphatic outflow

Уровень расположения лимфатических узлов шеи Level of cervical lymph nodes	Число лимфатических узлов при Number of lymph nodes in			
	одностороннем лимфооттоке (n = 16) unilateral lymphatic outflow (n = 16)		двустороннем лимфооттоке (n = 10) bilateral lymphatic outflow (n = 10)	
	абс.	%	абс.	%
1A	1	6,25	2	20,00
1B	2	12,50	0	0
2A	13	81,25	6	60,00
2B	8	50	3	30,00
3	7	43,75	7	70,00
4	3	18,75	0	0
5A	0	0	0	0
5B	0	0	0	0

односторонней лимфодиссекции на стороне первичной опухоли у пациентов с ипсилатеральным лимфооттоком, так как ни у одного пациента с односторонней локализацией сигнальных ЛУ не было обнаружено метастазирования в ЛУ на противоположной стороне шеи. Более того, поскольку в большинстве случаев сигнальные ЛУ локализовались на I–III уровнях, возможно предположить, что объем шейной лимфодиссекции может быть ограничен этими уровнями.

Данное заключение согласуется с результатами исследования SENT с участием 415 больных раком ротовой полости cT1–2N0M0, в котором установлено, что после односторонней лимфодиссекции частота метастазирования в ЛУ противоположной половины шеи составила всего 6 % [12]. A.P. Yuen и соавт., в свою очередь, продемонстрировали, что частота возникновения рецидивов в ЛУ контралатеральной половины шеи при раке языка cT1–2N0M0 составляет 3 % [16]. Y.C. Lim и соавт. не наблюдали метастатического поражения ЛУ противоположной половины шеи у больных раком языка, не имевших клинических признаков поражения шейных ЛУ [17]. Похожие данные были получены и в исследовании ACOSOG Z0360, в котором у больных с односторонним лимфооттоком метастазы в ЛУ противоположной половины шеи не выявлены ни в одном случае [2].

С другой стороны, полученные нами данные указывают на то, что выполнение односторонней лимфо-

диссекции на стороне поражения при двустороннем варианте лимфооттока от опухоли языка неоправданно, так как вероятность прогрессирования заболевания в ЛУ на контралатеральной стороне составляет 10 %. Поэтому при наличии двустороннего лимфооттока мы считаем необходимым выполнять лимфодиссекцию как на стороне поражения, так и на контралатеральной стороне шеи. Этот вывод согласуется с результатами исследования В. Olzow и соавт. [5], которые выявили двусторонние метастазы в шейных ЛУ у 20 % прооперированных больных раком ротоглотки (n = 352).

Морфологический статус сигнальных и регионарных ЛУ оценивался нами в соответствии с 2 моделями, предлагающими разные подходы к определению объема шейной лимфодиссекции. В соответствии с классическими представлениями [12, 13] сигнальными ЛУ являются узлы, накапливающие радиофармпрепарат и связанные с первичной опухолью приносящими лимфатическими сосудами. Если придерживаться такой модели, то информативность биопсии сигнального ЛУ у больных раком языка с клинической стадией cT1–2N0M0 не позволяет использовать ее в клинической практике, так как, по нашим данным, чувствительность составляет 33,3 %. Другая модель, описанная в мировой литературе [18], предполагает, что сигнальными ЛУ являются все узлы, накапливающие радиофармпрепарат, вне зависимости от удаленности от первичной опухоли. Наш опыт показывает, что при удалении в ходе лимфодиссекции всех ЛУ, накапливающих радиоколлаид, чувствительность метода повышается до 66,6 %, а в случае еще большего расширения объема лимфодиссекции и удаления указанных ЛУ и регионарных ЛУ, расположенных на тех же уровнях, чувствительность метода составляет 100 %.

Заключение

Определение особенностей лимфооттока от первичной опухоли и топографии сигнальных ЛУ у пациентов с плоскоклеточным раком языка cT1–2N0M0 позволяет индивидуализировать подходы к объему лимфодиссекции. В случае одностороннего лимфооттока от первичной опухоли выполнение односторонней лимфодиссекции онкологически оправданно, а в случае двустороннего лимфооттока даже у больных с латерально расположенной опухолью языка выполнение односторонней лимфодиссекции сопряжено с ощутимым (до 10 %) риском метастатического поражения ЛУ на контралатеральной стороне шеи. Шейная лимфодиссекция, которая включает в себя удаление всех ЛУ, накапливающих радиофармпрепарат, и регионарных ЛУ, расположенных на тех же уровнях, позволяет надежно предсказывать статус регионарных ЛУ, при этом чувствительность при прогнозировании метастатического поражения лимфатических узлов достигает 100 %.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Conway D.I., Purkayastha M., Chestnutt I.G. The changing epidemiology of oral cancer: definitions, trends, and risk factors. *Br Dent J* 2018;225(9):867–73. DOI: 10.1038/sj.bdj.2018.922.
- Farmer R.W., McCall L., Civantos F.J. et al. Lymphatic drainage patterns in oral squamous cell carcinoma: findings of the ACOSOG Z0360 (Alliance) study. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2015;152(4):673–7. DOI: 10.1177/0194599815572585.
- Krag D., Weaver D., Ashikaga T. et al. The sentinel node in breast cancer – a multicenter validation study. *N Engl J Med* 1998;339(14):941–6. DOI: 10.1056/NEJM199810013391401.
- Раджабова З.А.-Г., Котов М.А., Новиков С.Н. и др. Поражение лимфатических узлов шеи с контралатеральной стороны после лечения рака языка с отсутствием клинических признаков метастазов в лимфатических узлах шеи (клинический случай). *Опухоли головы и шеи* 2019;9(3):83–8. [For citation: Radzhabova Z.A.-G., Kotov M.A., Novikov S.N. et al. A lesion of contralateral neck lymph nodes in oral tongue cancer with clinically negative neck lymph nodes (clinical case). *Opukholi golovy i shei* = *Head and Neck Tumors* 2019;9(3):83–8. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2222-1468-2019-9-3-83-88.
- Olzowy B., Tsalemchuk Y., Schotten K.J. et al. Frequency of bilateral cervical metastases in oropharyngeal squamous cell carcinoma: a retrospective analysis of 352 cases after bilateral neck dissection. *Head Neck* 2011;33(2):239–43. DOI: 10.1002/hed.21436.
- D'Cruz A.K., Vaish R., Kapre N. et al. Elective *versus* therapeutic neck dissection in node-negative oral cancer. *N Engl J Med* 2015;373(6):521–9. DOI: 10.1056/NEJMoa1506007.
- Vandenbrouck C., Sancho-Garnier H., Chassagne D. et al. Elective *versus* therapeutic radical neck dissection in epidermoid carcinoma of the oral cavity: results of a randomized clinical trial. *Cancer* 1980;46(2):386–90. DOI: 10.1002/1097-0142(19800715)46:2<386::aid-cnrcr2820460229>3.0.co;2-9.
- Fakih A.R., Rao R.S., Borges A.M., Patel A.R. Elective versus therapeutic neck dissection in early carcinoma of the oral tongue. *Am J Surg* 1989;158(4):309–13. DOI: 10.1016/0002-9610(89)90122-0.
- Kligerman J., Lima R.A., Soares J.R. et al. Supraomohyoid neck dissection in the treatment of T1/T2 squamous cell carcinoma of oral cavity. *Am J Surg* 1994;168(5):391–4. DOI: 10.1016/s0002-9610(05)80082-0.
- Ren Z.H., Xu J.L., Li B. et al. Elective *versus* therapeutic neck dissection in node-negative oral cancer: evidence from five randomized controlled trials. *Oral Oncol* 2015;51(11):976–81. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2015.08.009.
- Liu M., Wang S.J., Yang X., Peng H. Diagnostic efficacy of sentinel lymph node biopsy in early oral squamous cell carcinoma: a meta-analysis of 66 studies. *PLoS One* 2017;12(1):e0170322. DOI: 10.1371/journal.pone.0170322.
- Schilling C., Stoeckli S.J., Haerle S.K. et al. Sentinel European Node Trial (SENT): 3-year results of sentinel node biopsy in oral cancer. *Eur J Cancer* 2015;51(18):2777–84. DOI: 10.1016/j.ejca.2015.08.023.
- Morton D.L. Overview and update of the phase III Multicenter Selective Lymphadenectomy Trials (MSLT-I and MSLT-II) in melanoma. *Clin Exp Metastasis* 2012;29(7):699–706. DOI: 10.1007/s10585-012-9503-3.
- Канаев С.В., Новиков С.Н., Крживицкий П.И. и др. Применение ОФЭКТ-КТ для визуализации сигнальных лимфатических узлов и путей лимфооттока у больных раком языка. *Вопросы онкологии* 2019;65(2):250–5. [Kanaev S.V., Novikov S.N., Krzhivitskiy P.I. et al. SPECT-CT visualization of sentinel lymph nodes and lymph flow from tongue cancer. *Voprosy onkologii* = *Problems in oncology* 2019;65(2):250–5. (In Russ.)].
- Giammarile F., Schilling C., Gnanasegaran G. et al. The EANM practical guidelines for sentinel lymph node localisation in oral cavity squamous cell carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019;46(3):623–37. DOI: 10.1007/s00259-018-4235-5.
- Yuen A.P., Ho C.M., Chow T.L. et al. Prospective randomized study of selective neck dissection *versus* observation for N0 neck of early tongue carcinoma. *Head Neck* 2009;31(6):765–72. DOI: 10.1002/hed.21033.
- Lim Y.C., Lee J.S., Koo B.S. et al. Treatment of contralateral N0 neck in early squamous cell carcinoma of the oral tongue: elective neck dissection *versus* observation. *Laryngoscope* 2006;116(3):461–5. DOI: 10.1097/01.mlg.0000195366.91395.9b.
- Den Toom I.J., Bloemena E., van Weert S. et al. Additional non-sentinel lymph node metastases in early oral cancer patients with positive sentinel lymph nodes. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2017;274(2):961–8. DOI: 10.1007/s00405-016-4280-2.

Вклад авторов

М.А. Котов, З.А.-Г. Раджабова: обзор публикаций по теме статьи, анализ данных, написание текста статьи;
 С.Н. Новиков: проведение однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, лучевой терапии;
 П.И. Крживицкий: выполнение однофотонной эмиссионной компьютерной томографии;
 О.И. Пономарева: выполнение магнитно-резонансной томографии;
 Е.В. Костромина: выполнение ультразвукового исследования;
 В.А. Кушнарев: выполнение патоморфологического исследования;
 М.А. Раджабова: обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

M.A. Kotov, Z.A.-G. Radzhabova: reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data, article writing;
 S.N. Novikov: single-photon emission computed tomography, radiotherapy;
 P.I. Krzhivitskiy: single-photon emission computed tomography;
 O.I. Ponomareva: magnetic resonance imaging;
 E.V. Kostromina: ultrasound examination;
 V.A. Kushnarev: pathomorphological examination;
 M.A. Radzhabova: reviewing of publications of the article's theme.

ORCID авторов/ORCID of authors

М.А. Котов/M.A. Kotov: <https://orcid.org/0000-0002-2586-1240>
 З.А.-Г. Раджабова/Z.A.-G. Radzhabova: <https://orcid.org/0000-0002-6895-0497>

С.Н. Новиков/S.N. Novikov: <https://orcid.org/0000-0002-7185-1967>
П.И. Крживицкий/P.I. Krzhivitsky: <https://orcid.org/0000-0002-6864-6348>
О.И. Пономарева/O.I. Ponomareva: <https://orcid.org/0000-0002-7004-9630>
Е.В. Костромина/E.V. Kostromina: <https://orcid.org/0000-0002-4245-687X>
В.А. Кушнарeв/V.A. Kushnarev: <https://orcid.org/0000-0003-4608-934>
М.А. Раджабова/M.A. Radzhabova: <https://orcid.org/0000-0001-7490-4019>

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.

Стратификация риска рецидива папиллярного рака щитовидной железы на основании результатов молекулярно-генетических исследований

С.А. Лукьянов¹, С.В. Сергейко¹, С.Е. Титов²⁻⁴, И.В. Решетов⁵, Ю.А. Веряскина², А.В. Важенин^{1, 6},
А.В. Гостимский⁷, Л.И. Ипполитов⁵, М.О. Рогова⁵

¹ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России;
Россия, 454092 Челябинск, ул. Воровского, 64;

²ФГБУН «Институт молекулярной и клеточной биологии Сибирского отделения Российской академии наук»;
Россия, 630090 Новосибирск, просп. акад. Лаврентьева, 8/2;

³ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет»;
Россия, 630090 Новосибирск, ул. Пирогова, 1;

⁴АО «Вектор-Бест»; Россия, 630117 Новосибирская обл., пос. Кольцово, научно-производственная зона, корп. 36;

⁵ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России;
Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

⁶ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины»;
Россия, 454087 Челябинск, ул. Блюхера, 42;

⁷ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России;
Россия, 194100 Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2;

Контакты: Сергей Анатольевич Лукьянов 11111@mail.ru

Введение. Посттранскрипционные механизмы определяют биологическое течение и клинические проявления папиллярного рака щитовидной железы (ПРЩЖ). Последние исследования показывают, что увеличение содержания онкогенных микроРНК или снижение содержания онкосупрессорных микроРНК повышает агрессивность опухоли и коррелирует с неблагоприятным прогнозом лечения, что позволяет использовать их для индивидуализации лечения пациентов с ПРЩЖ.

Цель исследования — сравнить уровень экспрессии 12 специфичных для ПРЩЖ микроРНК и частоту мутации V600E гена BRAF у пациентов с разным риском рецидива.

Материалы и методы. В исследование включены 175 пациентов с ПРЩЖ. Для количественного анализа экспрессии микроРНК использовали реакцию обратной транскрипции с последующей полимеразной цепной реакцией в реальном времени в фиксированных формалином парафиновых блоках. Вычисляли коэффициент корреляции между уровнем экспрессии 12 микроРНК и наличием мутации BRAF, различных клинико-анатомических особенностей ПРЩЖ, уровнем риска рецидива по системе стратификации риска (Risk Stratification System), разработанной Американской тиреоидологической ассоциацией (American Thyroid Association) в 2009 г.

Результаты. Экспрессия miR-146b, miR-221, miR-144, miR-451a и miR-7 коррелировала с такими признаками, как экстравазальный рост опухоли, больший размер, многоочаговость, метастазирование в лимфатические узлы и наличие отдаленных метастазов ПРЩЖ. Наиболее важно, что экспрессия miR-221, miR-144, miR-451a и miR-7 коррелировала с уровнями риска. Это позволяет предположить, что они могут служить критериями стратификации риска рецидива ПРЩЖ. Связи клинической картины ПРЩЖ и наличия мутации гена BRAF не установлено.

Заключение. Полученные в результате исследования данные будут способствовать индивидуальному подбору дооперационной лечебной тактики для пациентов с ПРЩЖ.

Ключевые слова: стратификация риска рецидива, микроРНК, папиллярный рак щитовидной железы

Для цитирования: Лукьянов С.А., Сергейко С.В., Титов С.Е. и др. Стратификация риска рецидива папиллярного рака щитовидной железы на основании результатов молекулярно-генетических исследований. Опухоли головы и шеи 2020;10(1):93–100.

DOI: 10.17650/2222-1468-2020-10-1-93-100



Stratification of papillary thyroid cancer relapse risk based on the results of molecular genetic studies

S.A. Lukyanov¹, S.V. Sergiyko¹, S.E. Titov²⁻⁴, I.V. Reshetov⁵, Yu.A. Veryaskina², A.V. Vazhenin^{1, 6}, A.V. Gostimsky⁷, L.I. Ippolitov⁵, M.O. Rogova⁵

¹South Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia; 64 Vorovskogo St., Chelyabinsk 454092, Russia;

²Institute of Molecular and Cellular Biology, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; 8/2 Acad. Lavrentiev Ave.,
Novosibirsk 630090, Russia;

³Novosibirsk State University; 1 Pirogova St., Novosibirsk 630090, Russia;

⁴Vector-Best Ltd.; Bld. 36, research and production zone, Koltsovo Settlement, Novosibirsk District 630117, Russia;

⁵I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; Bld. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia

⁶Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine; 42 Bluchera St., Chelyabinsk 454087, Russia;

⁷Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Litovskaya St., Saint Petersburg 194100, Russia;

Introduction. Post-transcriptional mechanisms play a crucial role in the biological course and clinical manifestations of papillary thyroid cancer (PTC). Recent studies show that an increased content of oncogenic or reduced content of oncosuppressive microRNAs increases the aggressiveness of the tumor and correlates with an unfavorable prognosis of treatment, which allows them to be used in personalizing the treatment tactics of patients with PTC.

The study objective is to compare the level of expression of 12 PTC-specific microRNAs and the frequency of V600E mutation of the *BRAF* gene in patients with different risk of relapse.

Materials and methods. The study included 175 patients with PTC. For quantitative analysis of microRNA expression, a reverse transcription reaction followed by a real-time polymerase chain reaction in formalin-fixed paraffin blocks was used. Correlations between 12 microRNA expression and *BRAF* mutation with different clinical and anatomical features of PTC the risk of relapse according to the American Thyroid Association Risk Stratification System (2009) were analyzed.

Results. We demonstrated that miR-146b, miR-221, miR-144, miR-451a, and miR-7 expression correlated with features such as extrathyroid tumor growth, larger size, multifocus, lymph node metastasis, and the presence of distant metastases of the PTC. Most importantly, miR-221, miR-144, miR-451a, and miR-7 expression correlated with risk levels, suggesting their potential significance in stratifying the risk of relapsing PTC. The dependence of the clinical behavior of PTC on the *BRAF* mutation has not been established.

Conclusion. The result of the study will contribute to the individual choice of preoperative treatment tactics for patients with PTC.

Key words: stratification of relapse risk, microRNA, papillary thyroid cancer

For citation: Lukyanov S.A., Sergiyko S.V., Titov S.E. et al. Stratification of papillary thyroid cancer relapse risk based on the results of molecular genetic studies. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2020;10(1):93–100. (In Russ.).

Введение

Папиллярный рак — наиболее распространенная опухоль щитовидной железы. Вследствие широкого внедрения в клиническую практику ультразвукового исследования щитовидной железы ежегодно выявляется все больше новых случаев этого заболевания [1]. У большинства больных папиллярным раком щитовидной железы (ПРЩЖ) прогноз хороший, и для их лечения достаточно органосохраняющей операции на щитовидной железе, при этом 5-летняя выживаемость колеблется от 91 до 98 % [2]. Однако примерно у 40 % пациентов развиваются рецидивы заболевания [3], а в ряде случаев агрессивные формы ПРЩЖ в процессе комбинированного лечения становятся нечувствительными к радиойодтерапии, что обуславливает относительно высокую летальность [4]. В связи с этим для выбора оптимальной тактики ведения пациентов в периоперационном периоде необходимо оценивать риск рецидива ПРЩЖ. Общепринятой в настоящее время считается система стратификации риска (Risk Stratification System with Proposed Modifications), разработанная Американской тиреоидологической ассоциацией (American Thyroid Association, ATA) в 2009 г. В соответствии с ней на основании клинических данных выделяют 3 группы пациентов — с высоким, промежуточным и низким риском рецидива ПРЩЖ [5]. В многочисленных исследованиях было установлено, что частота рецидивов широко варьирует в группах риска, что, вероятно, отражает гетерогенность опухолей. Для дальнейшего совершенствования трехуровневой

системы риска было предложено использовать молекулярные маркеры агрессивности, и первым маркером, включенным в этот список, стала мутация гена *BRAF*. Однако изолированное от клинических данных использование мутации V600E гена *BRAF* в качестве маркера агрессивности не оправдало надежды исследователей [6]. В настоящее время продолжается поиск новых биомаркеров агрессивности ПРЩЖ, и одним из перспективных направлений стало исследование уровня экспрессии специфических микроРНК в ткани опухоли.

Цель исследования — сравнить уровень экспрессии 12 специфических для ПРЩЖ микроРНК и частоту мутации V600E гена *BRAF* у пациентов с разным риском рецидива по ATA.

Материалы и методы

В исследование включены 175 пациентов с ПРЩЖ, оперированных в городской клинической больнице № 1 (г. Челябинск), Челябинском областном клиническом центре онкологии и ядерной медицины, Клиническом центре Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (г. Москва) и Центре хирургии и онкологии органов эндокринной системы при городской больнице № 26 (г. Санкт-Петербург) с 2014 по 2019 г. Клинические данные и данные для дальнейшей стратификации риска по системе ATA (2009) были получены путем анализа медицинской документации пациентов.

Гистологическое исследование проведено штатными патологоанатомами вышеуказанных учреждений.

Парафиновые блоки с образцами ткани ПРЩЖ были отправлены в Институт молекулярной и клеточной биологии Сибирского отделения Российской академии наук, где выполнено молекулярно-генетическое исследование — определение относительного уровня экспрессии 12 микроРНК и выявление соматической мутации V600E в гене *BRAF* [7]. МикроРНК для исследования выбирали на основании данных научной литературы и экспериментальных разработок Института молекулярной и клеточной биологии. В итоге был сформирован список из 12 микроРНК, обнаруживаемых при раке щитовидной железы (miR-144, miR-145, miR-155, miR-146b, miR-183, miR-199b, miR-221, miR-31, miR-375, miR-451a, miR-551b, miR-7). Для каждой микроРНК отдельно проводили реакцию обратной транскрипции с последующей полимеразной цепной реакцией в реальном времени [8]. Нормировка содержания микроРНК выполнена с помощью геометрического среднего содержания 3 референсных микроРНК методом $2^{-\Delta C_q}$. Повышение уровня экспрессии онкогенных микроРНК (miR-146b, miR-221, miR-31, miR-375, miR-551b, miR-155 и miR-183) и/или снижение уровня экспрессии онкосупрессорных микроРНК (miR-144, miR-451a, miR-7, miR-145 и miR-199) рассматривали как прогностический фактор агрессивного течения ПРЩЖ.

Дизайн исследования был одобрен решением этического комитета Южно-Уральского государственного медицинского университета от 18.04.2019 (протокол №3).

Статистический анализ проводили с использованием программы SPSS Statistics 23 (IBM, США). Данные представлены в виде медианы, 1-го и 3-го квартилей. Для проверки нулевой гипотезы использовали критерий Манна–Уитни. Различия между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$. С целью объективной оценки прогностической значимости уровня экспрессии различных микроРНК для выявления агрессивных форм ПРЩЖ была использована бинарная классификация с построением ROC-кривых. ROC-кривая отражает зависимость количества истинно положительных случаев от количества ложноположительных случаев. Оценивали чувствительность и специфичность. Сравнение тестов проводили с учетом площади под ROC-кривой (area under curve, AUC). С допущениями можно считать, что чем ближе AUC к 1,0, тем большей прогностической силой обладает тест. О качестве модели можно судить по значениям AUC: 0,9–1,0 — отличное, 0,8–0,9 — очень хорошее, 0,7–0,8 — хорошее, 0,6–0,7 — среднее, 0,5–0,6 — неудовлетворительное. Определено также отношение шансов с 95 % доверительным интервалом.

Результаты

Среди 175 пациентов с ПРЩЖ было 153 (87 %) женщины и 22 (13 %) мужчины. Средний возраст на момент постановки диагноза составил $45,4 \pm 20,9$ года

(самому молодому пациенту было 11 лет, самому старшему — 84 года). Средний диаметр опухоли составил 1,81 см (минимальный — 0,5 см, максимальный — 6,0 см). Микрокарциномы (диаметром ≤ 1 см) выявлены у 74 (42 %) пациентов. В 19 (11 %) случаях имело место многоочаговое поражение. Метастазы в лимфатических узлах (ЛУ) центральной части шеи обнаружены у 76 (43 %) пациентов, боковой части шеи — у 36 (21 %), отдаленные метастазы — у 13 (7 %). У 63 (36 %) пациентов наблюдалось экстрагитреоидное распространение опухоли.

У 75 (43 %) пациентов выполнена гемитиреоидэктомия, у 100 (57 %) — тиреоидэктомия, у 76 из них она сочеталась с селективной центральной лимфаденэктомией, у 36 — с боковой. По системе TNM у 95 (54 %) пациентов установлена I стадия заболевания, у 27 (15 %) — II стадия, у 33 (19 %) — III стадия, у 20 (12 %) — IV стадия. По системе ATA 82 (47 %) пациента были отнесены к группе низкого риска рецидива, 75 (43 %) — к группе среднего риска, 18 (10 %) — к группе высокого риска.

Уровень экспрессии 12 микроРНК и частоту выявления мутации V600E гена *BRAF* оценивали в зависимости от клинико-анатомических характеристик ПРЩЖ в группах разного риска. По гендерному составу сравниваемые группы не различались. Мутация *BRAF* обнаружена в 64 % микрокарцином и в 60 % опухолей диаметром $> 1,0$ см; в 59 % одиночных карцином и в 61 % многоочаговых. Среди опухолей с мутацией *BRAF* 65 % не распространялись за пределы железы. Среди опухолей с экстрагитреоидным ростом мутация выявлена в 56 %. Мутация *BRAF* установлена у 62 % пациентов с метастазами в ЛУ шеи и у 64 % пациентов без метастазов в ЛУ шеи, у 54 % пациентов с отдаленными метастазами и у 63 % пациентов без отдаленных метастазов. В группе высокого риска мутация *BRAF* наблюдалась у 61 % пациентов, в группе промежуточного риска — у 59 %, в группе низкого риска — у 65 %. Статистически значимой зависимости клинических характеристик ПРЩЖ от мутации *BRAF* не установлено.

Выявлены различия в уровне экспрессии 9 из 12 микроРНК — онкогенных miR-146b, miR-183, miR-375, miR-221, miR-551b и онкосупрессорных miR-144, miR-145, miR-451a, miR-7.

Уровень экспрессии miR-146b коррелировал с размером опухоли, многоочаговостью и наличием метастазов в ЛУ шеи. Ее уровень был выше в опухолях диаметром $> 1,0$ см, чем в микрокарциномах ($p = 0,0003$), выше в многофокусных карциномах, чем в одиночных ($p = 0,02$), и выше при поражении ЛУ шеи, чем при его отсутствии ($p = 0,001$). Различий между группами риска рецидива по этому показателю выявлено не было (табл. 1).

Уровень экспрессии miR-183, miR-375, miR-145 и miR-551b коррелировал только с размером опухоли. В опухолях диаметром $> 1,0$ см уровень экспрессии

онкогенных miR-183, miR-375 и miR-551b был выше, чем в микрокарциномах (соответственно $p = 0,02$, $p = 0,006$ и $p = 0,0006$). Экспрессия онкосупрессорной miR-145 в карциномах диаметром $>1,0$ см, наоборот, была ниже, чем в микрокарциномах ($p = 0,05$) (табл. 2).

Таблица 1. Уровень экспрессии онкогенной miR-146b в зависимости от клинко-анатомических характеристик папиллярного рака щитовидной железы

Table 1. Level of expression of oncogenic miR-146b, depending on the clinical and anatomical characteristics of papillary thyroid cancer

Характеристика Characteristic	Уровень экспрессии, Ме (Q ₁ –Q ₃) Expression level, Me (Q ₁ –Q ₃)	<i>p</i>
Размер опухоли: Tumor size: микрокарциномы (≤ 1 см) microcarcinoma (≤ 1 cm) опухоли >1 см tumor >1 cm	3,4 (1,2–5,5) 4,4 (1,8–9,3)	0,015
Многоочаговость: Multifocal tumors: нет по да yes	3,5 (1,4–7,2) 5,8 (3,8–9,7)	0,03
Метастазы в лимфатических узлах шеи: Lymph node metastases: нет по есть yes	3,3 (1,0–5,5) 6,0 (2,2–9,3)	0,002

Таблица 2. Уровень экспрессии онкогенных miR-183, miR-375, miR-551b и онкосупрессорной miR-145 в зависимости от размера опухоли

Table 2. Level of expression of oncogenic miR-183, miR-375, miR-551b and oncosuppressive miR-145 depending on the size of the tumor

Микро-РНК Micro-RNA	Уровень экспрессии, Ме (Q ₁ –Q ₃) Expression level, Me (Q ₁ –Q ₃)		<i>p</i>
	в микрокарциномах (≤ 1 см) in microcarcinoma (≤ 1 cm)	в опухолях диаметром >1 см in tumors >1 cm	
miR-183	0,008 (0,006–0,010)	0,010 (0,070–0,020)	0,02
miR-375	0,070 (0,020–0,120)	0,120 (0,030–0,200)	0,006
miR-551b	0,030 (0,008–0,074)	0,060 (0,023–0,110)	0,0006
miR-145	0,270 (0,170–0,400)	0,200 (0,150–0,300)	0,05

Экспрессия miR-221 различалась в зависимости от многих клинко-анатомических характеристик ПРЩЖ (табл. 3). Она коррелировала с наличием регионарных

Таблица 3. Уровень экспрессии онкогенной miR-221 в зависимости от клинко-анатомических характеристик папиллярного рака щитовидной железы

Table 3. Level of expression of oncogenic miR-221 depending on the clinical and anatomical characteristics of papillary thyroid cancer

Характеристика Characteristic	Уровень экспрессии, Ме (Q ₁ –Q ₃) Expression level, Me (Q ₁ –Q ₃)	<i>p</i>
Многоочаговость: Multifocal tumors: нет по да yes	0,45 (0,17–0,92) 0,80 (0,30–1,70)	0,005
Метастазы в лимфатических узлах шеи: Lymph node metastases: нет по есть yes	0,30 (0,14–0,67) 0,70 (0,30–1,30)	$<0,0001$
Экстратиреоидный рост опухоли: Extrathyroid extension: нет по есть yes	0,40 (0,16–0,83) 0,70 (0,27–1,30)	0,02
Отдаленные метастазы: Distant metastasis: нет по есть yes	0,49 (0,17–0,92) 1,30 (0,76–1,70)	0,0005
Риск рецидива по системе Американской тиреоидологической ассоциации: American Thyroid Association risk stratification: низкий low промежуточный intermediate высокий high	0,30 (0,14–0,70) 0,47 (0,23–0,95) 1,27 (0,77–1,70)	0,006* 0,003** $<0,0001$ ***

*При сравнении уровня экспрессии при низком и промежуточном риске.

**При сравнении уровня экспрессии при высоком и промежуточном риске.

***При сравнении уровня экспрессии при низком и высоком риске.

*When comparing the level of expression at low and intermediate risk.

**When comparing the level of expression at high and intermediate risk.

***When comparing the level of expression at low and high risk.

($p < 0,0001$) и отдаленных метастазов ($p = 0,0005$), инвазии в капсулу железы ($p = 0,02$) и многоочаговостью ($p = 0,005$). Кроме того, уровень экспрессии miR-221

был статистически значимо выше в группах высокого и промежуточного риска, чем в группе низкого риска ($p < 0,0001$ и $p = 0,006$).

Выше был уровень экспрессии онкосупрессорной miR-144 в одиночных опухолях ($p = 0,009$) и в опухолях при отсутствии отдаленных метастазов ($p < 0,0001$). Отмечена выраженная корреляция уровня ее экспрессии с риском рецидива. В группе высокого риска экспрессия miR-144 была значительно ниже, чем в группах промежуточного ($p = 0,0007$) и низкого ($p < 0,0001$) риска (табл. 4).

Таблица 4. Уровень экспрессии онкосупрессорной miR-144 в зависимости от клинко-анатомических характеристик папиллярного рака щитовидной железы

Table 4. Level of expression of oncosuppressive miR-144, depending on the clinical and anatomical characteristics of papillary thyroid cancer

Характеристика Characteristic	Уровень экспрессии, Ме (Q ₁ –Q ₃) Expression level, Me (Q ₁ –Q ₃)	p
Многоочаговость: Multifocal tumors:		
нет no	0,0020 (0,001–0,0060)	0,009
да yes	0,0016 (0,0010–0,0030)	
Отдаленные метастазы: Distant metastasis:		<0,0001
нет no	0,0040 (0,0010–0,0120)	
есть yes	0,0010 (0,0006–0,0015)	
Риск рецидива по системе Американской тиреоидологической ассоциации: American Thyroid Association risk stratification:		
низкий low	0,0040 (0,0020–0,0130)	0,0007*
промежуточный intermediate	0,0040 (0,0010–0,0110)	
высокий high	0,0010 (0,0006–0,0018)	

*При сравнении уровня экспрессии при высоком и промежуточном риске.

**При сравнении уровня экспрессии при низком и высоком риске.

*When comparing the level of expression at high and intermediate risk.

**When comparing the level of expression at low and high risk.

Онкосупрессорная miR-451a экспрессируется в большей степени в одиночных опухолях ($p = 0,03$) и в опухолях без отдаленных метастазов ($p = 0,003$). У больных группы высокого риска экспрессия miR-451a была ниже, чем в группе низкого ($p = 0,004$) и промежуточного риска ($p = 0,005$). Различий между группами промежуточного и низкого риска не выявлено (табл. 5).

Таблица 5. Уровень экспрессии онкосупрессорной miR-451a в зависимости от клинко-анатомических характеристик папиллярного рака щитовидной железы

Table 5. Level of expression of oncosuppressive miR-451a, depending on the clinical and anatomical characteristics of papillary thyroid cancer

Характеристика Characteristic	Уровень экспрессии, Ме (Q ₁ –Q ₃) Expression level, Me (Q ₁ –Q ₃)	p
Многоочаговость: Multifocal tumors:		
нет no	2,90 (1,60–6,60)	0,03
да yes	1,90 (1,00–3,30)	
Отдаленные метастазы: Distant metastasis:		
нет no	4,19 (1,50–15,80)	0,003
есть yes	1,28 (0,40–1,80)	
Риск рецидива по системе Американской тиреоидологической ассоциации: American Thyroid Association risk stratification:		
низкий low	4,20 (1,60–15,60)	0,005*
промежуточный intermediate	4,20 (1,50–15,60)	
высокий high	1,30 (0,45–2,10)	

*При сравнении уровня экспрессии при высоком и промежуточном риске.

**При сравнении уровня экспрессии при низком и высоком риске.

*When comparing the level of expression at high and intermediate risk.

**When comparing the level of expression at low and high risk.

При сравнении клинко-анатомических характеристик в зависимости от уровня экспрессии онкосупрессорной miR-7, установлено, что он был ниже в агрессивных формах ПРЩЖ (табл. 6): в опухолях диаметром $>1,0$ см ($p < 0,0001$), многоочаговых карциномах ($p = 0,03$), при наличии регионарных ($p < 0,0001$) и отдаленных метастазов ($p = 0,04$), при экстрагистеодном росте ($p < 0,0001$). Экспрессия miR-7 была статистически значимо ниже в группах высокого и промежуточного риска рецидива, чем в группе низкого риска ($p < 0,0001$).

Были рассчитаны AUC при разграничении разных групп риска по системе ATA (2009) для каждой микроРНК (табл. 7). Наибольшие значения AUC были получены для miR-144 при разграничении групп низкого и высокого риска (0,79), а также промежуточного и высокого риска (0,75); для miR-451a при разграничении групп низкого и высокого риска (0,7), а также промежуточного и высокого риска (0,7); для miR-7 при разграничении групп низкого и промежуточного риска (0,72), а также низкого и высокого риска (0,79).

Таблица 6. Уровень экспрессии онкосупрессорной miR-7 в зависимости от клинико-анатомических характеристик папиллярного рака щитовидной железы

Table 6. Level of expression of oncosuppressive miR-7, depending on the clinical and anatomical characteristics of papillary thyroid cancer

Характеристика Characteristic	Уровень экспрес- сии, Ме (Q ₁ –Q ₃) Expression level, Me (Q ₁ –Q ₃)	p
Размер опухоли: Tumor size: микрокарциномы (≤ 1 см) microcarcinoma (≤1 cm) опухоли >1 см tumor >1 cm	0,08 (0,03–0,20) 0,03 (0,01–0,10)	<0,0001
Многоочаговость: Multifocal tumors: нет no да yes	0,05 (0,01–0,14) 0,02 (0,01–0,04)	0,03
Метастазы в лимфатиче- ских узлах шеи: Lymph node metastases: нет no есть yes	0,08 (0,03–0,17) 0,02 (0,01–0,05)	<0,0001
Экстратиреоидный рост опухоли: Extrathyroid extension: нет no есть yes	0,07 (0,02–0,15) 0,02 (0,01–0,07)	<0,0001
Отдаленные метастазы: Distant metastasis: нет no есть yes	0,06 (0,02–0,15) 0,02 (0,01–0,06)	0,04
Риск рецидива по системе Американской тиреологиче- ской ассоциации: American Thyroid Association risk stratification: низкий low промежуточный intermediate высокий high	0,10 (0,04–0,20) 0,04 (0,01–0,09) 0,01 (0,01–0,05)	<0,0001* <0,0001**

*При сравнении уровня экспрессии при низком и промежуточном риске.

**При сравнении уровня экспрессии при низком и высоком риске.

*When comparing the level of expression at low and intermediate risk.

**When comparing the level of expression at low and high risk.

Наибольшую прогностическую силу для оценки риска рецидива имела miR-221. При уровне ее экспрессии более 1,0 AUC составила 0,83 для разграничения групп

низкого и высокого риска (чувствительность 67 %, специфичность 83 %). Отношение шансов составило 9,7 при 95 % доверительном интервале 3,1–29,5 (вероятность наличия агрессивной формы ПРЩЖ в 9,7 раз выше в случае уровня экспрессии miR-221 >1,0).

Таблица 7. Прогностическая ценность различных микроРНК в оценке риска рецидива по системе Американской тиреологической ассоциации (2009) на основании расчета площади под ROC-кривой

Table 7. Predictive value of various microRNAs in risk assessment according to American Thyroid Association Risk Stratification System (2009) based on the calculation of the area under the ROC curve

МикроРНК MicroRNA	Разграничение низкого и промежуточ- ного риска Low/intermediate risk	Разграничение низкого и высокого риска Low/high risk	Разграничение промежуточно- го и высокого риска Intermediate/ high risk
miR-144	0,520	0,789	0,746
miR-221	0,594	0,830	0,761
miR-451a	0,547	0,703	0,711
miR-7	0,722	0,789	0,553

Обсуждение

Своевременное хирургическое лечение обеспечивает достаточно высокую 5-летнюю выживаемость большинства больных ПРЩЖ, но в 20 % случаев после первичной операции выявляется метастатическое поражение регионарных ЛУ шеи или развивается местный рецидив опухоли [9, 10]. Более точная стратификация риска рецидива ПРЩЖ необходима для того, чтобы предотвратить чрезмерно активное лечение пациентов с благоприятным прогнозом и, наоборот, обеспечить более активное лечение пациентов с агрессивным типом карциномы. Ни одна из систем определения стадии рака щитовидной железы до недавнего времени не включала результаты молекулярного-генетического тестирования. Только в руководстве ATA 2015 г. было предложено выявлять мутации *BRAF* и *TERT* как маркеры рака с менее благоприятным прогнозом. В метаанализе 2012 г., охватывающем 14 публикаций, был сделан вывод о том, что мутация *BRAF* ассоциирована с экстраиреоидным ростом опухоли и наличием метастазов в ЛУ шеи [11]. В другом, более позднем метаанализе (2017), напротив, указано на отсутствие этой связи в 11 из 27 исследований [12]. Мы не обнаружили корреляции между наличием мутации *BRAF* и степенью агрессивности ПРЩЖ. В последние годы общее мнение заключается в том, что одного этого генетического маркера недостаточно для оценки вероятности агрессивного течения ПРЩЖ и выбора лечебной тактики. Ввиду этого дальнейший поиск информативных маркеров по-прежнему крайне необходим для точной стратификации риска рецидива ПРЩЖ [6, 13].

С тех пор как Н. Не и соавт. сообщили о потенциальной роли микроРНК в патогенезе ПРЩЖ [14], было выявлено большое количество как онкогенных, так и онкосупрессорных микроРНК [15–18]. Установлено, что экспрессия различных микроРНК коррелировала с такими признаками агрессивности опухоли, как экстрагистеодный рост, метастазирование в ЛУ, отдаленные метастазы и рецидивы заболевания. Предварительные результаты, полученные авторами, указывают на большой потенциал отдельных микроРНК в прогнозе риска рецидива ПРЩЖ [15–18]. При этом исследований, учитывающих роль всех потенциальных молекулярно-генетических маркеров, крайне мало.

В нашем исследовании была оценена связь 12 микроРНК с различными клиничко-анатомическими характеристиками ПРЩЖ. Уровни экспрессии miR-183, miR-375, miR-145 и miR-551b различались только в зависимости от размера опухоли: содержание онкогенных miR-183, miR-375 и miR-551b в микрокарциномах было ниже, чем в крупных опухолях, а онкосупрессорных miR-145, соответственно, выше. Мы продемонстрировали, что экспрессия miR-146 и miR-221 была значительно повышена при наличии таких признаков, как инвазия в капсулу железы, больший размер опухоли, многоочаговость и появление метастазов. В отличие от онкогенных микроРНК, экспрессия онкосупрессорных miR-144, miR-451a и miR-7 была статистически значимо ниже в тех же подгруппах.

Оценив уровни экспрессии микроРНК в разных группах риска рецидива, мы установили, что экспрессия онкогенной miR-221 в них значительно различалась. Наиболее высокая экспрессия была зарегистрирована в группе высокого риска, а наименьшая — в группе низкого риска ($p < 0,0001$, $p = 0,006$). Различались и уровни экспрессии 3 онкосупрессорных микроРНК — miR-144, miR-451a и miR-7. Их содержание было значительно ниже в группе высокого риска и выше в группах низкого и промежуточного риска ($p < 0,0001$ для miR-144 и miR-7, $p = 0,004$ для miR-451a).

Заключение

Определение экспрессии изученных нами микроРНК возможно на дооперационном этапе при тонкоигольной аспирационной биопсии узлов щитовидной железы [19]. Полученные в результате исследования данные позволяют индивидуализировать лечебную тактику у пациентов с ПРЩЖ до операции. Однако в настоящее исследование не включены пациенты с рецидивом ПРЩЖ, и отсутствие отдаленных результатов наблюдения за ними затрудняет возможность проспективной оценки полученных данных. Мы считаем, что будущие исследования в этом направлении должны быть направлены на устранение этих ограничений, а также на поиск других молекулярно-генетических маркеров и их комбинаций для оценки риска рецидива ПРЩЖ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Davies L., Welch H.G. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973–2002. *JAMA* 2006;295(18):2164–7. DOI: 10.1001/jama.295.18.2164.
2. Goldfarb M., Casillas J. Unmet information and support needs in newly diagnosed thyroid cancer: comparison of adolescents/young adults (AYA) and older patients. *J Cancer Surviv* 2014;8(3):394–401. DOI: 10.1007/s11764-014-0345-7.
3. Onkendi E.O., McKenzie T.J., Richards M.L. et al. Reoperative experience with papillary thyroid cancer. *World J Surg* 2014;38(3):645–52. DOI: 10.1007/s00268-013-2379-9.
4. Kim H.J., Lee J.I., Kim N.K. et al. Prognostic implications of radioiodine avidity and serum thyroglobulin in differentiated thyroid carcinoma with distant metastasis. *World J Surg* 2013;37(12):2845–52. DOI: 10.1007/s00268-013-2213-4.
5. Cooper D.S., Doherty G.M., Haugen B.R. et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19(11):1167–214. DOI: 10.1089/thy.2009.0110.
6. 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.
7. Titov S.E., Ivanov M.K., Demenkov P.S. et al. Combined quantitation of HMGA2 mRNA, microRNAs, and mitochondrial-DNA content enables the identification and typing of thyroid tumors in fine-needle aspiration smears. *BMC Cancer* 2019;19(1):1010. DOI: 10.1186/s12885-019-6154-7.
8. Titov S.E., Ivanov M.K., Karpinskaya E.V. et al. miRNA profiling, detection of *BRAF* V600E mutation and RET-PTC1 translocation in patients from Novosibirsk oblast (Russia) with different types of thyroid tumors. *BMC Cancer* 2016;16:201. DOI: 10.1186/s12885-016-2240-2.
9. Chen J.H., Faquin W.C., Lloyd R.V., Nosé V. Clinicopathological and molecular characterization of nine cases of columnar cell variant of papillary thyroid carcinoma. *Mod Pathol* 2011;24(5):739–49. DOI: 10.1038/modpathol.2011.2.
10. Falvo L., Catania A., D'Andrea V. et al. Prognostic importance of histologic vascular invasion in papillary thyroid carcinoma. *Ann Surg* 2005;241(4):640–6. DOI: 10.1097/01.sla.0000157317.60536.08.
11. Tufano R.P., Teixeira G.V., Bishop J. et al. *BRAF* mutation in papillary thyroid cancer and its value in tailoring initial treatment: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2012;91(5):274–86. DOI: 10.1097/md.0b013e31826a9c71.
12. Rodrigues A.C., Penna G., Rodrigues E. et al. The genetics of papillary microcarcinomas of the thyroid: diagnostic and prognostic implications. *Curr Genomics* 2017;18(3):244–54. DOI: 10.2174/1389202918666170105094459.

13. Ito Y., Yoshida H., Kihara M. et al. *BRAF* (V600E) mutation analysis in papillary thyroid carcinoma: is it useful for all patients? *World J Surg* 2014;38(3):679–87. DOI: 10.1007/s00268-013-2223-2.
14. He H., Jazdzewski K., Li W. et al. The role of microRNA genes in papillary thyroid carcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102(52):19075–80. DOI: 10.1073/pnas.0509603102.
15. Pallante P., Visone R., Ferracin M. et al. MicroRNA deregulation in human thyroid papillary carcinomas. *Endocr Relat Cancer* 2006;13(2):497–508. DOI: 10.1677/erc.1.01209.
16. Colamaio M., Borbone E., Russo L. et al. miR-191 down-regulation plays a role in thyroid follicular tumors through CDK6 targeting. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(12):E1915–24. DOI: 10.1210/jc.2011-0408.
17. De la Chapelle A., Jazdzewski K. MicroRNAs in thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(11):3326–36. DOI: 10.1210/jc.2011-1004.
18. Esposito F., Tornincasa M., Pallante P. et al. Down-regulation of the miR-25 and miR-30d contributes to the development of anaplastic thyroid carcinoma targeting the polycomb protein EZH2. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(5):E710–8. DOI: 10.1210/jc.2011-3068.
19. Сергийко С.В., Лукьянов С.А., Титов С.Е., Веряскина Ю.А. Молекулярно-генетическое тестирование в дифференциальной диагностике узловых образований щитовидной железы с цитологическим заключением «фолликулярная опухоль Bethesda IV». *Практическая медицина* 2019;17(4):149–52. [Sergiyko S.V., Lukyanov S.A., Titov S.E., Veryaskina Yu.A. Molecular-genetic testing in differential diagnostics of node lesions in thyroid gland with cytological conclusion of “follicular tumor Bethesda IV”. *Prakticheskaya meditsina = Practical Medicine* 2019;17(4):149–52. (In Russ.)]. DOI: 10.32000/2072-1757-2019-4-149-152.

Вклад авторов

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

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

С.Е. Титов: разработка концепции и дизайна исследования, проведение молекулярно-генетического тестирования, научное редактирование статьи;

И.В. Решетов, А.В. Важенин: отбор пациентов, научное редактирование статьи;

Ю.А. Веряскина: проведение молекулярно-генетического тестирования, анализ полученных данных;

А.В. Гостимский, Л.И. Ипполитов, М.О. Рогова: отбор пациентов.

Authors' contributions

S.A. Lukyanov: developing the research design, selection of patients, analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme, article writing;

S.V. Sergiyko: developing the research design, analysis of the obtained data, scientific editing of the article;

S.E. Titov: developing the research design, molecular genetic testing, scientific editing of the article;

I.V. Reshetov, A.V. Vazhenin: selection of patients, scientific editing of the article;

Yu.A. Veryaskina: molecular genetic testing, analysis of the obtained data;

A.V. Gostimsky, L.I. Ippolotov, M.O. Rogova: selection of patients.

ORCID авторов/ORCID of authors

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

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

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

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

М.О. Рогова/M.O. Rogova: <http://orcid.org/0000-0002-1470-7803>

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: 07.03.2020. **Принята к публикации:** 20.03.2020.

Article submitted: 07.03.2020. **Accepted for publication:** 20.03.2020.

Психологическая помощь пациентам после ларингэктомии

Г.А. Ткаченко^{1,2}, С.О. Подвязников³, А.М. Мудунов⁴, Е.В. Гусакова^{1,2}

¹ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента РФ;
Россия, 121359 Москва, ул. Маршала Тимошенко, 15;

²ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ;
Россия, 121359 Москва, ул. Маршала Тимошенко, 19, стр. 1а;

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России;
Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Галина Андреевна Ткаченко mitg71@mail.ru

Цель исследования — оценка эффективности психологической помощи больным раком гортани после ларингэктомии.

Материалы и методы. В исследование включены 36 пациентов мужского пола в возрасте от 45 до 62 лет с морфологически верифицированным раком гортани II–IV стадий (T3–4N0–2M0), проходивших лечение в отделении опухолей головы и шеи Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина в 2011–2016 гг. Больные случайным образом были поделены на 2 группы: в 1-ю вошли 14 пациентов, которые проходили только противоопухолевое лечение; во 2-ю — 22 пациента, которым дополнительно оказывалась психологическая помощь. Психическое состояние оценивали до лечения и через 6 мес после полного его завершения. На I этапе исследования были исключены 2 пациента 1-й группы и 1 пациент 2-й группы. Клинико-психологическое исследование проведено с использованием госпитальной шкалы тревоги и депрессии и опросника для определения выраженности психопатологической симптоматики (Symptom Check List-90 Revised).

Результаты. По результатам применения опросника через 6 мес после завершения лечения у больных обеих групп выявлена высокая выраженность психопатологической симптоматики: депрессивности, межличностной сензитивности, а также высокий индекс тяжести дистресса. Однако у больных, которым оказана психологическая помощь, уровень депрессии хотя и был выше, чем нормативные показатели, но оказался статистически значимо ниже, чем у больных, не получивших психологическую помощь. Аналогичные результаты дало применение госпитальной шкалы тревоги и депрессии: уровень депрессии у больных, которым оказана психологическая помощь, статистически значимо ниже, чем у больных без психологического сопровождения ($8,3 \pm 0,9$ и $10,2 \pm 0,6$ балла соответственно).

Заключение. Через 6 мес после завершения лечения у больных раком гортани, которым оказывалась психологическая помощь с использованием когнитивно-поведенческой психотерапии, статистически значимо снизился уровень депрессии в сравнении с таковым у больных, не получивших психологическую помощь.

Ключевые слова: психологическая помощь, рак гортани, ларингэктомия, тревога, депрессия, психологический дистресс

Для цитирования: Ткаченко Г.А., Подвязников С.О., Мудунов А.М., Гусакова Е.В. Психологическая помощь пациентам после ларингэктомии. Опухоли головы и шеи 2020;10(1):101–6.

DOI: 10.17650/2222-1468-2020-10-1-101-106



Psychological assistance to patients after laryngectomy

G.A. Tkachenko^{1,2}, S.O. Podvyaznikov³, A.M. Mudunov⁴, E.V. Gusakova^{1,2}

¹Central Clinical Hospital and Polyclinic, Administrative Department of the President of Russia;
15 Marshala Timoshenko St., Moscow 121359, Russia;

²Central State Medical Academy, Administrative Department of the President of Russia;
Bld. 1a 19 Marshala Timoshenko St., Moscow 121359, Russia;

³Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia;
Bld. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia;

⁴N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

The study objective is to assess the effectiveness of psychological support to patients with laryngeal cancer after laryngectomy.

Materials and methods. This study included 36 male patients aged between 45 and 62 years with morphologically verified stage II–IV (T3–4N0–2M0) laryngeal cancer treated in the Department of Head and Neck Tumors, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology in 2011–2016. Patients were randomized into two groups. Group 1 included 14 patients who received antitumor therapy alone.

Group 2 comprised 22 patients who additionally received psychological support. Patients' mental state was assessed before treatment and 6 months after its completion using the Hospital Anxiety and Depression Scale and Symptom Check List-90 Revised. Two patients from Group 1 and 1 patient from Group 2 were excluded from the study at the first stage.

Results. We found that patients in both groups had severe psychopathological symptoms (including depression, interpersonal sensitivity, and severe distress) six month after treatment completion (according to the Symptom Check List-90 Revised). Patients who received psychological support demonstrated higher level of depression than healthy controls, but it was still significantly lower than that in patients who received no psychological assistance. Similar results were obtained by the Hospital Anxiety and Depression Scale: patients who received psychological support had significantly lower level of depression than patients who had no psychological support (8.3 ± 0.9 vs 10.2 ± 0.6 points respectively).

Conclusion. Patients with laryngeal cancer who received psychological assistance (including cognitive behavioral psychotherapy) demonstrated significantly lower level of depression 6 months after treatment completion compared to those who received no psychological support.

Key words: psychological support, laryngeal cancer, laryngectomy, anxiety, depression, psychological distress

For citation: Tkachenko G.A., Podyvaznikov S.O., Mudunov A.M., Gusakova E.V. Psychological assistance to patients after laryngectomy. *Opukholi golovy i shei* = Head and Neck Tumors 2020;10(1):101–6. (In Russ.).

Введение

Лечение рака гортани считается сложной медицинской проблемой, поскольку оправданная с онкологических позиций операция — ларингэктомия — приводит к косметическим изменениям лица больного, нарушению функций дыхания, слюноотделения, глотания, жевания, речи. Это отражается на психике больного, вызывает различной степени тяжести расстройства эмоциональной сферы, проблемы адаптации к окружающему миру [1–4].

Результаты проведенных нами исследований [3, 5], а также данные научной литературы [6] свидетельствуют о том, что после завершения лечения уровень психологического дистресса у данной категории больных остается высоким. По данным N. Blanco-Piñero и соавт., даже через 5 лет после ларингэктомии более чем у половины больных (57,4 %) выявляется высокий уровень дистресса [7]. В связи с этим многие исследователи указывают на необходимость психологической помощи больным злокачественными опухолями головы и шеи [2, 6, 8].

X. Li и соавт. изучили влияние психологической помощи на качество жизни больных раком гортани. По завершении противоопухолевого лечения в группе больных, получавших одновременно медицинскую и психологическую помощь, статистически значимо уменьшилась выраженность тревоги и депрессии, а уровень удовлетворенности жизнью и комплаентность повысились по сравнению с таковыми у пациентов, проходивших только противоопухолевое лечение [9].

J. Chen и соавт. провели сравнительный анализ эффективности когнитивно-поведенческой терапии (КПТ) и медикаментозного лечения тревоги и депрессии у больных раком горла после ларингэктомии. У 63 больных, проходивших индивидуальную КПТ в течение 8 нед, и у 56 больных, которые принимали индивидуально подобранные антидепрессанты также в течение 8 нед, выраженность тревоги и депрессии в среднем статистически значимо снизилась, а также

резко уменьшилась частота клинически значимых тревожных и депрессивных состояний. Однако между этими методами лечения не было выявлено никаких статистически значимых различий. Кроме того, у 32 % пациентов группы медикаментозного лечения обнаружались побочные эффекты лечения, но ни один из них не был достаточно тяжелым, чтобы потребовалась отмена препарата. На основании этих результатов авторы делают вывод об эффективности КПТ и рекомендуют ее для данной категории больных [10].

Аналогичные результаты демонстрируют T. Hirayama и соавт. на примере 62-летнего больного раком гортани с высоким уровнем тревоги. Поведенческая психотерапия способствовала повышению активности, которой он придавал большое значение, что позволило ему быстрее адаптироваться после завершения лечения и вернуться к прежнему образу жизни [11].

Цель нашего исследования — оценка эффективности психологической помощи онкологическим больным раком гортани, перенесшим ларингэктомию.

Материалы и методы

В исследование включены 36 пациентов мужского пола в возрасте от 45 до 62 лет с морфологически верифицированным раком гортани II–IV стадий (T3–4N0–2M0). Пациенты проходили лечение в отделении опухолей головы и шеи Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина в 2011–2016 гг.

Больные были информированы о предстоящем объеме оперативного вмешательства, и у них было получено добровольное согласие на операцию и участие в данном исследовании. В послеоперационном периоде проводились химиотерапия, лучевая терапия по общим принципам в различных сочетаниях в зависимости от локализации и стадии болезни.

Пациенты случайным образом были поделены на 2 группы: в 1-ю группу вошли 14 пациентов, которые проходили только противоопухолевое лечение,

во 2-ю группу — 22 пациента, которым дополнительно оказывалась психологическая помощь на всех этапах лечения.

Сеансы психотерапии проводились 2 раза в неделю на протяжении всего периода от момента поступления больного в стационар до окончания лечения, в том числе на амбулаторном этапе. Главная задача психотерапии — научить пациента:

- отслеживать свои негативные «автоматические» мысли;
- выявлять и изменять дезорганизирующие убеждения, искажающие жизненный опыт.

Для обучения мы использовали простые и доступные для данной категории больных методики, предполагающие записывание на бумагу:

- записывание мыслей: психолог просит пациента записывать на бумаге мысли, которые у него возникают в течение дня, когда он пытается выполнить нужное действие (или не выполнить ненужное действие). Далее следует анализ негативной мысли, осознание ее автоматического характера и самопроизвольности ее возникновения, а также того, что она вызывает страдание, страх или разочарование;
- ведение дневника: пациент осуществляет более длительное наблюдение за возникающими мыслями и более глубокий их анализ;
- методика «прекращения»: пациент дает себе команду «прекратить!» или «стоп!», и поток негативных мыслей или образов останавливается;
- переоценка жизненных ценностей: психолог помогает пациенту оценить, насколько важна для него цель (выздоровление) и насколько сложен путь к достижению этой цели (сложность лечения и его последствий). Сопоставив это, пациент может решить, стоит ли бороться дальше или отказаться от достижения этой цели;

— составление плана действий: совместная разработка реалистичного плана действий пациента в ближайшем будущем с учетом конкретных условий, вариантов решений и сроков выполнения, запись плана на бумагу.

Психическое состояние больных оценивали в динамике: до операции (I этап) и через 6 мес после полного завершения лечения (II этап).

На I этапе применяли метод структурированного интервью, позволяющий собрать первичную информацию о больном, его отношении к болезни. В ходе I этапа были исключены 3 пациента (2 из 1-й группы и 1 из 2-й группы).

В ходе клинико-психологического обследования использовали госпитальную шкалу тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale) [12] и опросник выраженности психопатологической симптоматики (Symptom Check List-90 Revised, SCL-90-R) [13]. Подробное описание данных диагностических инструментов дано в нашей предыдущей работе [5].

Статистическую обработку данных осуществляли с применением программного пакета Statistica 10.0. Оценивали значимость различий в выраженности исследуемого признака между несвязанными выборками по критерию Манна–Уитни.

Результаты и обсуждение

С помощью госпитальной шкалы тревоги и депрессии на I этапе выявлено незначительное повышение уровня тревоги и депрессии в обеих группах, статистически значимых различий между группами не было (табл. 1).

Полученные результаты соотносятся с данными Y. Wang и соавт., которые наблюдали психологический дистресс до операции у 39,6 % больных. Дистресс проявлялся в высоком уровне тревоги и депрессии [14]. Это можно охарактеризовать как ситуативно-обусловленное

Таблица 1. Оценка выраженности тревоги и депрессии у пациентов с раком гортани, получавших и не получавших психологическую помощь (по госпитальной шкале), $M \pm SD$, баллы

Table 1. Evaluation of anxiety and depression levels in patients with laryngeal cancer depending on whether they received psychological assistance (Hospital Anxiety and Depression Scale), $M \pm SD$, score

Показатель Parameter	До ларингэктомии Before laryngectomy		Через 6 мес после завершения лечения Six months after treatment completion	
	1-я группа (n = 14) Group 1 (n = 14)	2-я группа (n = 22) Group 2 (n = 22)	1-я группа (n = 12) Group 1 (n = 12)	2-я группа (n = 21) Group 2 (n = 21)
Тревога Anxiety	8,5 ± 0,6	8,4 ± 0,3	9,2 ± 0,5	8,6 ± 0,4
Депрессия Depression	7,4 ± 0,6	7,5 ± 0,4	10,2 ± 0,6*	8,3 ± 0,9**

*Различия между значениями до и после лечения статистически значимы ($p < 0,05$).

**Различия между группами статистически значимы ($p < 0,05$).

*Differences between pre-treatment and post-treatment scores are statistically significant ($p < 0.05$).

**Differences between the groups are statistically significant ($p < 0.05$).

Таблица 2. Оценка психологического состояния больных на I и II этапах лечения по данным опросника для определения выраженности психопатологической симптоматики, $M \pm SD$, баллы

Table 2. Evaluation of patients' mental state at the first and second stages of treatment using the Symptom Check List-90 Revised, $M \pm SD$, score

Субшкала Subscale	Нормативные данные ($n = 1466$) Healthy individuals ($n = 1466$)	До ларингэктомии Before laryngectomy		Через 6 мес после завершения лечения Six months after treatment completion	
		1-я группа ($n = 14$) Group 1 ($n = 14$)	2-я группа ($n = 22$) Group 2 ($n = 22$)	1-я группа ($n = 12$) Group 1 ($n = 12$)	2-я группа ($n = 21$) Group 2 ($n = 21$)
Соматизация Somatization	$0,69 \pm 0,65$	$0,74 \pm 0,27$	$0,76 \pm 0,24$	$0,86 \pm 0,45$	$0,72 \pm 0,43$
Обсессивность- компульсивность Obsessive-compulsive	$0,76 \pm 0,60$	$0,77 \pm 0,40$	$0,72 \pm 0,42$	$0,96 \pm 0,37$	$0,68 \pm 0,41$
Межличностная сензитивность Interpersonal sensitivity	$0,83 \pm 0,63$	$0,76 \pm 0,48$	$0,71 \pm 0,49$	$1,89 \pm 0,35^*$	$1,64 \pm 0,28^*$
Депрессивность Depression	$0,68 \pm 0,59$	$0,80 \pm 0,24$	$0,78 \pm 0,26$	$1,67 \pm 0,31^*$	$1,02 \pm 0,28^{**}$
Тревожность Anxiety	$0,62 \pm 0,62$	$0,86 \pm 0,20$	$0,88 \pm 0,24$	$1,22 \pm 0,48$	$1,08 \pm 0,34$
Враждебность Hostility	$0,71 \pm 0,65$	$0,68 \pm 0,42$	$0,62 \pm 0,41$	$0,94 \pm 0,68$	$0,81 \pm 0,65$
Фобическая тревожность Phobic anxiety	$0,35 \pm 0,49$	$0,34 \pm 0,28$	$0,36 \pm 0,26$	$0,65 \pm 0,46$	$0,58 \pm 0,56$
Паранойяльность Paranoid ideation	$0,67 \pm 0,58$	$0,65 \pm 0,26$	$0,60 \pm 0,30$	$0,72 \pm 0,41$	$0,72 \pm 0,38$
Психотизм Psychoticism	$0,42 \pm 0,48$	$0,46 \pm 0,42$	$0,47 \pm 0,43$	$0,62 \pm 0,34$	$0,56 \pm 0,24$
Общий индекс тяжести дистресса Overall index of distress severity	$0,64 \pm 0,50$	$0,75 \pm 0,28$	$0,74 \pm 0,29$	$1,96 \pm 0,48^*$	$1,39 \pm 0,24^*$

*Различия средних значений на I и II этапах статистически значимы ($p < 0,05$).

**Различия средних значений 1-й и 2-й групп больных статистически значимы ($p < 0,05$).

Примечание. Условно нормативные данные получены в процессе валидации опросника выраженности психопатологической симптоматики (Symptom Check List-90 Revised) [13].

*Differences in mean scores between the first and second stage of treatment are significant ($p < 0.05$).

**Differences in mean scores between the two groups are significant ($p < 0.05$).

Note. Values for healthy individuals obtained during validation of the Symptom Check List-90 Revised [13].

состояние, которое обусловлено страхом предстоящей операции, ведущей к появлению функциональных нарушений, о чем больные были заранее информированы.

В дальнейшем уровень тревоги и депрессии в обеих группах повысился. Подобные результаты получены С.И. Алмонасид и соавт., которые показали, что высокий уровень тревоги, наблюдавшийся у всех больных до операции, сохраняется и после нее [15]. Однако во 2-й группе уровень тревоги хотя и повысился через 6 мес после завершения лечения, все же был ниже, чем в 1-й группе, а уровень депрессии в группах различался статистически значимо (см. табл. 1).

Психическое состояние пациентов обеих групп оценивали по опроснику SCL-90-R путем сопоставления результатов с условно нормативными данными [13] (табл. 2).

На I этапе исследования (до операции) психическое состояние больных обеих групп статистически не отличалось от представленных в научной литературе условно нормативных показателей, хотя и наблюдалось незначительное повышение оценки по субшкалам депрессивности, тревожности, соматизации, а также индекса тяжести дистресса (см. табл. 2).

Эффективность психологической помощи оценивали путем сопоставления психического состояния

до операции и через 6 мес после завершения лечения. Как видно из табл. 2, обнаружены статистически значимые различия не только между оценкой на I и II этапах исследования, но и, главное, между группами.

Оценка по всем субшкалам на II этапе исследования в сравнении с таковой на I этапе повышается в обеих группах, но статистически значимое повышение наблюдается по шкалам межличностной сензитивности, индекса тяжести дистресса и депрессивности у больных 1-й группы.

Высокий уровень соматизации, тревожности, депрессивности, а также высокий индекс тяжести дистресса свидетельствуют о наличии у пациентов психологического дистресса, что мы также продемонстрировали в предыдущем исследовании [5].

Высокая межличностная сензитивность отражает нарушение у пациентов образа и идентичности личности, а также наличие трудностей в межличностном общении. Это ухудшает адаптацию человека в социуме.

Статистически значимые межгрупповые различия выявлены по субшкале депрессивности (см. табл. 2). Эти результаты соотносятся с оценкой по госпитальной шкале тревоги и депрессии, которая также отражает повышение уровня тревоги и депрессии у больных обеих групп (см. табл. 1).

По опроснику SCL-90-R через 6 мес после завершения лечения у пациентов обеих групп диагностирована высокая выраженность психопатологической симптоматики: индекс тяжести дистресса и оценка по субшкалам депрессивности, межличностной сензитив-

ности статистически значимо выше представленных в научной литературе условно нормативных показателей, что свидетельствует о стойком эмоциональном напряжении. Однако у больных 2-й группы эти показатели ниже, чем у больных 1-й группы, а уровень депрессии хотя и выше, чем нормативные показатели, но статистически значимо отличается (см. табл. 2). Эти данные указывают на необходимость создания специальных программ психологической помощи больным, направленных на снижение уровня тревоги и депрессии, выраженности дистресса.

Данные научной литературы также свидетельствуют об эффективности КПТ, в связи с чем мы и приняли решение использовать этот метод в работе. Основная ее цель — изменение дезадаптивных убеждений, касающихся болезни, лечения, а также коррекция когнитивных ошибок, изменение дисфункционального поведения во время лечения.

Заключение

Наше исследование показало, что через 6 мес после завершения лечения у больных раком гортани, которым оказывалась психологическая помощь с использованием КПТ, статистически значимо снижается уровень депрессии. Уровни тревоги и дистресса хоть и остаются повышенными, но они все же ниже, чем у больных, не получавших психологическую помощь. Эти результаты соотносятся с результатами других исследователей, что дает нам основания рекомендовать КПТ для коррекции психоэмоционального состояния больных раком гортани.

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

1. Keszte J., Danker H., Dietz A. et al. Mental disorders and psychosocial support during the first year after total laryngectomy: a prospective cohort study. *Clin Otolaryngol* 2013;38(6):494–501. DOI: 10.1111/coa.12194.
2. Meyer A., Keszte J., Wollbrück D. et al. Psychological distress and need for psycho-oncological support in spouses of total laryngectomized cancer patients—results for the first 3 years after surgery. *Support Care Cancer* 2015;23(5):1331–9. DOI: 10.1007/s00520-014-2485-8.
3. Ткаченко Г.А. Клинико-психологическое исследование качества жизни больных, страдающих злокачественными новообразованиями челюстно-лицевой области. *Вестник психотерапии* 2012;(44):57–63. [Tkachenko G.A. Clinical and psychological research of quality of life in patients with cancer of maxillofacial region. *Vestnik psikhoterapii = Bulletin of Psychotherapy* 2012;(44):57–63. (In Russ.)].
4. Уклонская Д.В., Хорошкова Ю.М. Психологические особенности лиц с удаленной гортанью как фактор успешности реабилитации речевой функции. *Современные проблемы науки и образования* 2016;(3). Доступно по: <https://science-education.ru/ra/article/view?id=24783>. [Uklonskaya D.V., Khoroshkova Y.M. Psychological features of persons with removed larynx as a success factor of vocal function recovery. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education* 2016;(3). Available at: <https://science-education.ru/ra/article/view?id=24783> (In Russ.)].
5. Ткаченко Г.А., Подвизников С.О., Мудунов А.М. и др. Психологический дистресс у онкологических больных после ларингэктомии. *Опухоли головы и шеи* 2019;9(1):104–10. [Tkachenko G.A., Podvyznikov S.O., Mudunov A.M. et al. Psychological distress in cancer patients after laryngectomy. *Opuholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2019;9(1):104–10. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2222-1468-2019-9-1-104-110.
6. Williams C. Psychosocial distress and distress screening in multidisciplinary head and neck cancer treatment. *Otolaryngol Clin North Am* 2017;50(4):807–23. DOI: 10.1016/j.otc.2017.04.002.
7. Blanco-Piñero N., Antequera-Jurado R., Rodríguez-Franco L. et al. Emotional and psychopathological disorders in laryngectomized oncological patients. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2015;66(4):210–7. DOI: 10.1016/j.otorri.2014.09.006.
8. De Vries M., Stiefel F. Psychotherapy in the oncology setting. *Recent Results Cancer Res* 2018;210:145–61. DOI: 10.1007/978-3-319-64310-6_9.
9. Li X., Li J., Shi Y. et al. Psychological intervention improves life quality of patients with laryngeal cancer. *Patient Prefer Adherence* 2017;11:1723–7. DOI: 10.2147/PPA.S147205.

10. Chen J., Chen C., Zhi S. Retrospective comparison of cognitive behavioral therapy and symptom-specific medication to treat anxiety and depression in throat cancer patients after laryngectomy. *Shanghai Arch Psychiatry* 2014;26(2): 95–100. DOI: 10.3969/j.issn.1002-0829.2014.02.006.
11. Hirayama T., Ogawa Y., Yanai Y. et al. Behavioral activation therapy for depression and anxiety in cancer patients: a case series study. *Biopsychosoc Med* 2019;13:9. DOI: 10.1186/s13030-019-0151-6.
12. Zigmond A.S., Snaith R.P. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983;67(6):361–70. DOI: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x.
13. Тарабрина Н.В., Агарков В.А., Быховец Ю.В. и др. Практическое руководство по психологии посттравматического стресса. Ч. 1. Теория и методы. М.: Когито-Центр, 2007. 208 с. [Tarabrina N.V., Agarkov V.A., Bykhovets Yu.V. et al. Psychology of post-traumatic stress. Guide. Part 1. Theory and methods. Moscow: Kogito-Center, 2007. 208 p. (In Russ.).]
14. Wang Y., Lu W., Shen X. Assessment of preoperative psychologic distress in laryngeal cancer patients. *Acta Otolaryngol* 2019;139(2):184–6. DOI: 10.1080/00016489.2018.1523555.
15. Almonacid C.I., Ramos A.J., Rodríguez-Borrego M.A. Level of anxiety versus self-care in the preoperative and postoperative periods of total laryngectomy patients. *Rev Lat Am Enfermagem* 2016;24. DOI: 10.1590/1518-8345.0743.2707.

Вклад авторов

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

С.О. Подвязников: написание текста статьи, научное редактирование текста статьи, утверждение окончательного варианта рукописи;

А.М. Мудунов: проведение оперативных вмешательств, научная консультация, научное редактирование текста статьи;

Е.В. Гусакова: научная консультация, научное редактирование текста статьи.

Authors' contributions

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

S.O. Podvyaznikov: article writing, scientific editing of the article, final approval of the text

A.M. Mudunov: surgical treatment, scientific consulting, scientific editing of the article;

E.V. Gusakova: scientific consulting, scientific editing of the article.

ORCID авторов/ORCID of authors

Г.А. Ткаченко/G.A. Tkachenko: <https://orcid.org/0000-0002-5793-7529>

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

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

Е.В. Гусакова/E.V. Gusakova: <https://orcid.org/0000-0002-9711-6178>

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: 07.02.2020. **Принята к публикации:** 10.03.2020.

Article submitted: 07.02.2020. **Accepted for publication:** 10.03.2020.

НЕ ПРОСТО ИЗДАТЕЛЬСТВО – СООБЩЕСТВО МЕДИЦИНСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

www.abvpress.ru

Г А З Е Т Ы

Онкология Сегодня
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЕ ИЗДАНИЕ ДЛЯ ОНКОЛОГОВ

Урология сегодня
специализированное издание для урологов

СОВРЕМЕННАЯ
КАРДИОЛОГИЯ
www.cardio-expert

НЕВРОЛОГИЯ
СЕГОДНЯ | СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ГАЗЕТА
ДЛЯ НЕВРОЛОГОВ

ПЕДИАТРИЯ
СЕГОДНЯ | СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ГАЗЕТА
ДЛЯ ПЕДИАТРОВ

Акушерство
и гинекология
сегодня
www.abvpress.ru

Ж У Р Н А Л Ы

ОНКОУРОЛОГИЯ
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

**Опухоли ГОЛОВЫ
и ШЕЙ**
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
ЖУРНАЛ

**Тазовая хирургия
и онкология**
ИЗДАНИЕ
для специалистов в области
диагностики и лечения
колоректального рака
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

**ОНКО
ГЕМАТОЛОГИЯ**
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

**АНДРОЛОГИЯ
и ГЕНИТАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ**
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

УСПЕХИ
МОЛЕКУЛЯРНОЙ
ОНКОЛОГИИ
Онлайн-версия журнала
доступна по адресу:
<http://oma.abvpress.ru/our>
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

**РУССКИЙ ДЕТСКОЙ
НЕВРОЛОГИИ**
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

**ОНКО
ПАТОЛОГИЯ**
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

НЕЙРОХИРУРГИЯ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ОПУХОЛИ
**ЖЕНСКОЙ
РЕПРОДУКТИВНОЙ
СИСТЕМЫ**
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

**Нервно-мышечные
БОЛЕЗНИ**
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

**МЕДИЦИНСКИЙ
ТУРИЗМ**
ЖУРНАЛ О ДОСТИЖЕНИЯХ МИРОВОЙ МЕДИЦИНЫ
и ЛОГИСТИКЕ ЛЕЧЕНИЯ

**Российский
Биотерапевтический
Журнал**
Rossiyskiy Bioterapevticheskiy Zhurnal
ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ