

ОПУХОЛИ ГОЛОВЫ и ШЕИ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
ЖУРНАЛ

*Ультразвуковое исследование
с контрастным усилением в диагностике
плоскоклеточного рака головы и шеи*

*Современные возможности лечения
местно-распространенного
базальноклеточного рака кожи
головы и шеи*

*Изучение сигнальных лимфатических
узлов при ранних формах рака слизистой
оболочки полости рта*

*Психологический дистресс
у онкологических больных
после ларингэктомии*

1

2019 / ТОМ 9

HEAD
and NECK
TUMORS

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

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

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



Опухоли ГОЛОВЫ и ШЕИ

www.ogsh.abvpress.ru

ежеквартальный
научно-практический
рецензируемый
журнал

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

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

О С Н О В А Н В 2 0 0 9 Г .

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

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

Редактор: Е.Г. Бабаскина
Корректор: Т.Н. Помилуйко
Дизайн: Е.В. Степанова
Верстка: Е.А. Прокофьева

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

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

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

При полной или частичной перепечатке
материалов ссылка на журнал
«Опухоли головы и шеи» обязательна.
Редакция не несет ответственности
за содержание публикуемых
рекламных материалов.

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

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

Опухоли головы и шеи.
2019. Том 9. № 1. 1–112.

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

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

1
ТОМ 9
'19

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Крылов Валерий Васильевич, д.м.н., заведующий отделением 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)

Никитин Александр Александрович, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, руководитель отделения челюстно-лицевой хирургии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», лауреат Государственной премии СССР (Москва, 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, к.м.н., руководитель отделения микрохирургии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, доцент кафедры онкологии и радиологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, кафедры онкологии с курсом реконструктивно-пластической хирургии ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства» (Москва, Россия)

Пустынский Илья Николаевич, д.м.н., старший научный сотрудник отделения опухолей черепно-челюстно-лицевой области ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

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

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

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

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

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

Чойзонов Евгений Лхамачренович, 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)

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

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

Демидчик Юрий Евгеньевич, д.м.н., профессор, член-корреспондент Национальной академии наук Республики Беларусь, заведующий кафедрой онкологии ГУ «Белорусская медицинская академия последипломного образования» (Минск, Республика Беларусь)

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

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

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

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

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

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

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

РЕДАКТОР-КООРДИНАТОР

Альмов Юрий Владимирович, к.м.н., врач-онколог, кафедра онкологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, исполнительный директор Общероссийской общественной организации «Российское общество специалистов по опухолям головы и шеи» (Москва, Россия)

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 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. 9
'19

Editorial Office:

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

Articles should be sent

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Opukholi Golovy i Shei.
2019. Vol. 9. No. 1. 1–112

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

Printed at the
Mediacolor LLC

2000 copies.
www.ogsh.abvpress.ru

EDITORIAL BOARD

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

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

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

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

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

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

Vikhlyanov Igor V., MD, PhD, Deputy Chief Physician for Surgery, State Budget Healthcare Institution of Kemerovo region "Regional Clinical Oncologic Dispensary" (Kemerovo, Russia)

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

Dvornichenko 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. Hertenzen 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)

Nikitin Aleksander A., MD, PhD, Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Head of the Department of Maxillofacial Surgery of M. Ph. Vladimirovsky Moscow Regional Scientific Research Clinical Institute, Laureate of the State Prize of the USSR (Moscow, Russia)

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

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

Poliakov Andrey P., PhD, Head of the Department of Microsurgery of P.A. Hertenzen Moscow Oncology Research Institute – branch of National Medical Research Radiology Center of the Ministry of Health of Russia, Associate Professor, Department of Oncology and

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

Pustynsky Ilya N., MD, PhD, Senior Researcher at the Department of Cranio-Maxillo-Facial Tumors of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

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

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

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

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

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

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

EDITORIAL COUNCIL

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

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

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

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

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

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

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

FOREIGN EDITORS

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

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

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

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

Demidchik Yury E., MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the National Academy of Sciences of Belarus, Head of the Oncology Department of State Oncology University “Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education” (Minsk, Republic of Belarus)

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 Oncology of the Russian Medical Academy of Continuous Education of the Ministry of Health of Russia, Chief Operating Officer of the all-Russian non-governmental organization “Russian Society of Specialists in Head and Neck Tumors” (Moscow, Russia)

Содержание

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВЫ И ШЕИ

- Г.Ф. Аллавердиева, Г.Т. Ситюкова, Т.Ю. Данзанова, Е.В. Ковалева, О.А. Сапрына, Е.А. Гудилина*
Ультразвуковое исследование с контрастным усилением в диагностике плоскоклеточных опухолей головы и шеи . . . 12
- А.П. Поляков, Е.Ю. Васильева, А.А. Поляков*
Современные возможности лечения местно-распространенного и рецидивного базальноклеточного рака кожи головы и шеи с использованием ингибитора сигнального пути Hedgehog: клинические наблюдения. 20
- Д.В. Сикорский, С.О. Подвизников, А.Н. Володин, К.В. Базанов, Е.А. Молькова, М.И. Копейкина, А.А. Егоров, М.А. Курочкина*
Пекторальный или трапециевидный лоскут для реконструкции тотального сквозного пострезекционного дефекта в комбинированном и комплексном лечении местно-распространенного рака щеки. 28

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

- М. Tahara, M.S. Brose, L.J. Wirth, T. Suzuki, H. Miyagishi, K. Fujino, C.E. Dutcus, A. Gianoukakis*
Влияние прерывания терапии ленватинибом на общую эффективность лечения у пациентов с радиоодрезистентным дифференцированным раком щитовидной железы в исследовании III фазы. 38
- M.S. Brose, K.C. Bible, L.Q.M. Chow, J. Gilbert, C. Grande, F. Worden, R. Haddad*
Лечение токсических побочных эффектов у пациентов с распространенным медулярным раком щитовидной железы 51
- Ш.И. Мусин, С.В. Осокин, Т.Г. Яценко, А.В. Султанбаев, М.М. Замилов, М.М. Вахитов, В.В. Ильин*
Биопсия сигнальных лимфатических узлов с применением непрямого лимфосцинтиграфического метода при раке слизистой оболочки полости рта cT1–2N0M0: результаты одноцентрового исследования. 68
- Н.В. Канищева, Д.В. Сикорский, Д.В. Скамницкий, К.В. Базанов, А.В. Масленникова, С.О. Подвизников*
Послеоперационная конформная лучевая терапия в лечении местно-распространенного плоскоклеточного орофарингеального рака 74

ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

- А.М. Аванесов, Ю.Г. Седов, М.Е. Балашова*
Патогенез хронических воспалительных процессов в челюстно-лицевой области (периимплантита и пародонтита) и плоскоклеточного рака полости рта: сходство и различия (обзор литературы) 79

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

- А.П. Поляков, А.М. Зайцев, А.Д. Каприн, М.В. Ратушный, О.В. Маторин, М.М. Филюшин, И.В. Ребрикова, А.Л. Сугаипов, А.В. Мордовский*
Комбинированное устранение обширного краниоорбитофациального дефекта и реабилитация после удаления рецидивной миксофибросаркомы (G2) с вовлечением основания черепа: клинический пример 85
- А.М. Мудунов, И.М. Гельфанд, О.Д. Рыжова, А.А. Ахундов, М.Н. Нариманов, А.В. Игнатова*
Клинический случай успешного применения пембролизумаба в лечении рецидивного неоперабельного плоскоклеточного рака головы и шеи. 93
- А.А. Ахундов, А.М. Мудунов, Б.И. Долгушин, М.Н. Нариманов, Д.А. Сафаров, И.А. Трофимов, И.М. Гельфанд, В.З. Доброхотова, Чень Хуэй*
Органосохраняющее лечение местно-распространенного рака гортаноглотки с применением регионарной внутриартериальной химиотерапии у пациента с единственной функционирующей почкой. 99

ВОПРОСЫ РЕАБИЛИТАЦИИ

- Г.А. Ткаченко, С.О. Подвизников, А.М. Мудунов, О.А. Обухова, А.А. Ахундов, М.М. Хуламханова, Е.И. Скворцова*
Психологический дистресс у онкологических больных после ларингэктомии. 104

Contents

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF HEAD AND NECK TUMORS

- G.F. Allakhverdieva, G.T. Sinyukova, T.Yu. Danzanova, E.V. Kovaleva, O.A. Saprina, E.A. Gudilina*
Contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of head and neck squamous cell carcinoma 12
- A.P. Polyakov, E.Iu. Vasileva, A.A. Polyakov*
Modern methods of treatment of locally-advanced and recurrent basal cell carcinoma of the head and neck with using signal pathway inhibitor Hedgehog: clinical cases 20
- D.V. Sikorsky, S.O. Podvyaznikov, A.N. Volodin, K.V. Bazanov, E.A. Molkova, M.I. Kopeykina, A.A. Egorov, M.A. Kurochkina*
Pectoral and trapezoidal flaps for reconstruction of full-thickness post-resection defect in combination treatment of locally advanced buccal cancer 28

ORIGINAL REPORT

- M. Tahara, M.S. Brose, L.J. Wirth, T. Suzuki, H. Miyagishi, K. Fujino, C.E. Dutcus, A. Gianoukakis*
Влияние прерывания терапии леватиинибом на общую эффективность лечения у пациентов с радиорезистентным дифференцированным раком щитовидной железы в исследовании III фазы 38
- M.S. Brose, K.C. Bible, L.Q.M. Chow, J. Gilbert, C. Grande, F. Worden, R. Haddad*
Лечение токсических побочных эффектов у пациентов с распространенным медулярным раком щитовидной железы 51
- Sh.I. Musin, S.V. Osokin, T.G. Yatsenko, A.V. Sultanbaev, M.M. Zamilov, M.M. Vakhitov, V.V. Ilyin*
A biopsy of the signaling lymph node in case of early oral cancer (cT1–2N0M0) by the lymphoscintigraphic method: one center study 68
- N.V. Kanishcheva, D.V. Sikorsky, D.V. Skamnitsky, K.V. Bazanov, A.V. Maslennikova, S.O. Podvyaznikov*
Postoperative conformal radiotherapy of locally advanced squamous-cell oropharyngeal cancer 74

REVIEW REPORTS

- A.M. Avanesov, Yu.G. Sedov, M.E. Balashova*
Pathogenesis of chronic inflammatory processes in the maxillofacial area (peri-implantitis and periodontitis) and squamous cell carcinoma: similarities and differences (review) 79

CLINICAL CASE

- A.P. Polyakov, A.M. Zaitsev, A.D. Kaprin, M.V. Ratushniy, O.V. Matorin, M.M. Filyushin, I.V. Rebrikova, A.L. Sugaipov, A.V. Mordovsky*
Elimination of extensive cranioorbitofacial defect after removal of myxofibrosarcoma (G2) with replacement of the hard palate and the alveolar process on the left: clinical case 85
- A.M. Mudunov, I.M. Gelfand, O.D. Ryzhova, A.A. Akhundov, M.N. Narimanov, A.V. Ignatova*
Successful treatment of recurrent unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck using pembrolizumab 93
- A.A. Akhundov, A.M. Mudunov, B.I. Dolgushin, M.N. Narimanov, D.A. Safarov, I.A. Trofimov, I.M. Gelfand, V.Z. Dobrokhotova, Chen Hui*
Organ preservation treatment of locally advanced cancer of the laryngopharynx using regional intra-arterial chemotherapy in a patient with solitary kidney 99

PROBLEMS OF REHABILITATION

- G.A. Tkachenko, S.O. Podvyaznikov, A.M. Mudunov, O.A. Obukhova, A.A. Akhundov, M.M. Khulamkhanova, E.I. Skvortsova*
Psychological distress in cancer patients after laryngectomy 104

Ультразвуковое исследование с контрастным усилением в диагностике плоскоклеточных опухолей головы и шеи

Г.Ф. Аллахвердиева, Г.Т. Синюкова, Т.Ю. Данзанова,

Е.В. Ковалева, О.А. Саприна, Е.А. Гудилина

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

Контакты: Гонча Фаридовна Аллахвердиева goncha06@rambler.ru

Цель исследования — изучение возможностей ультразвукового исследования с контрастированием в диагностике плоскоклеточного рака головы и шеи.

Материалы и методы. Ультразвуковое исследование с применением контрастного препарата на основе гексафторида серы проведено у 34 пациентов с опухолями головы и шеи или подозрением на опухоль.

Результаты. Контрастирование первичных опухолей и рецидивных опухолей, возникших в течение 3 мес с момента лечения (с продолженным ростом) характеризовалось близкими параметрами накопления (в том числе максимального) и вымывания контраста. Однако начало накопления контраста в истинных рецидивных опухолях (возникших через 3 мес и более после окончания лечения) несколько запаздывало по сравнению с первичными. У больных с подозрением на рецидив заболевания, не подтвержденным при гистологическом исследовании, контрастное вещество накапливалось лишь в окружающих тканях и не проникало в фиброзный инфильтрат, отсутствовали фазы накопления и вымывания контраста (хотя это не исключало наличие в инфильтрате небольших опухолей). В опухолях, напротив, происходило быстрое накопление контраста, достижение максимальных концентраций и быстрое вымывание. Опухоли гортани и гортаноглотки накапливают и отдают контрастное вещество так же, как и большинство плоскоклеточных опухолей орофарингеальной области. Хрящи гортани имеют повышенную экзогенность и не накапливают контраст. Опухолово-измененные голосовые связки накапливают контраст, и визуализация опухоли голосовых связок значительно улучшается. Неизмененные голосовые связки в В-режиме представлены гиперэхогенными симметричными структурами. В режиме контрастирования яркость голосовых связок значительно усиливается и визуализация их улучшается. Контрастирование может значительно повысить диагностическую ценность ультразвукового исследования гортани, если осмотр гортани в В-режиме затруднен из-за особенностей анатомического строения (большого кадыка), оссификации хрящей гортани.

Заключение. Ультразвуковое исследование опухолей головы и шеи с контрастированием имеет большие перспективы в дифференциальной диагностике, но требует дальнейшего накопления опыта. Улучшение визуализации за счет контрастирования позволит повысить диагностическую ценность метода для различения опухолевых и фиброзных изменений, выявления распространения опухоли на хрящи гортани, что важно при выборе объема хирургического вмешательства, планировании противоопухолевого лечения.

Ключевые слова: опухоли головы и шеи, ультразвуковое исследование, контрастирование, гексафторид серы, опухоли гортани, опухоли голосовых связок

Для цитирования: Аллахвердиева Г.Ф., Синюкова Г.Т., Данзанова Т.Ю. и др. Ультразвуковое исследование с контрастным усилением в диагностике плоскоклеточных опухолей головы и шеи. Опухоли головы и шеи 2019;9(1):12–9.

DOI: 10.17650/2222-1468-2019-9-1-12-19

Contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of head and neck squamous cell carcinoma

G.F. Allakhverdieva, G.T. Sinyukova, T.Yu. Danzanova, E.V. Kovaleva, O.A. Saprina, E.A. Gudilina

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

The study objective is to evaluate the capacity of contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of head and neck squamous cell carcinoma.

Materials and methods. We examined 34 patients with head and neck tumors (or suspected of having a tumor) using contrast-enhanced ultrasound imaging with sulfur hexafluoride.

Results. Contrast enhancement of primary and recurrent tumors (developed within 3 months since the end of treatment) was characterized by rapid wash-in (including peak enhancement) and wash-out of contrast agent. However, recurrent tumors (developed within ≥ 3 months after treatment) demonstrated slightly slower wash-in than primary tumors. In patients with suspected relapse, which was not confirmed by histological examination, contrast agent accumulated only in the surrounding tissues and did not penetrate into the fibrous infiltrate; there were no wash-in and wash-out phases (although this did not exclude the presence of small tumors in the infiltrate). By contrast, tumors demon-

strated rapid achievement of peak enhancement and fast wash-out. Laryngeal and laryngopharyngeal tumors accumulate and release contrast agent like any other oropharyngeal squamous cell carcinomas. Laryngeal cartilages have high echogenicity and don't accumulate contrast agent. Tumor-altered vocal cords accumulate contrast agent, which significantly improves the visualization. Intact vocal cords appear as hyperechogenic symmetric structures on B-scans. Contrast-enhanced ultrasound imaging allows better visualization of the vocal cords. Contrast-enhancement can significantly improve the diagnostic value of ultrasound examination of the larynx, especially when B-scanning is hindered by some anatomical features (such as large Adam's apple) or ossification of laryngeal cartilages.

Conclusion. Contrast-enhanced ultrasound imaging of the head and neck is a highly promising diagnostic tool, although it requires further evaluation. Improved visualization with contrast-enhancement increases the diagnostic value of the method for the differentiation between various tumors and fibrotic changes and detection of tumor spread to the laryngeal cartilages, which is important for surgical treatment and planning anticancer therapy.

Key words: head and neck tumors, ultrasound, contrast enhancement, sulfur hexafluoride, laryngeal tumors, tumors of the vocal cords

For citation: Allakhverdieva G.F., Sinyukova G.T., Danzanova T.Yu. et al. Contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of head and neck squamous cell carcinoma. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2019;9(1):12–9.

Введение

История применения контрастных веществ в ультразвуковой томографии восходит к концу 60-х годов прошлого столетия, когда впервые было замечено усиление ультразвукового сигнала при исследовании аорты в М-режиме в момент введения рентгеноконтрастного вещества [1]. Дальнейшие наблюдения показали, что усиление ультразвукового сигнала может быть достигнуто благодаря наличию мелких пузырьков газа во вводимой жидкости [2]. Однако невозможность контролировать размер пузырьков в кровяном русле создавала высокий риск возникновения грозных осложнений. Эволюция контрастных веществ, которые могли быть использованы в ультразвуковой томографии, завершилась появлением экоконтрастных препаратов (ЭКП), представляющих собой стабильные коллоидные системы, безопасные для пациентов [3].

Для обеспечения свободной циркуляции в просвете сосудов всех уровней микрочастицы любых ЭКП должны обладать следующими свойствами:

- 1) быть определенного размера (7–10 мкм), который должен быть сопоставим с диаметром легочных капилляров);
- 2) быть относительно стабильными;
- 3) приводить к стабильному акустическому усилению ультразвукового сигнала;
- 4) не сливаться между собой, образуя конгломераты, во избежание окклюзии сосудов;
- 5) быть абсолютно безопасными для пациента [4, 5].

Современные контрастные препараты для ультразвукового исследования (УЗИ) не токсичны, не содержат йода, сохраняются в сосудистом русле на протяжении всего исследования и быстро разрушаются. Серьезные побочные реакции на ЭКП, в большинстве своем анафилактические по природе, редки – примерно у 0,01–0,03 % пациентов с сердечными шунтами [6].

Показания к применению ЭКП расширяются с каждым годом. С 2016 г. в США одобрено

применение контрастных веществ при УЗИ в педиатрической практике [7–9].

В обновленной версии рекомендаций Европейской федерации сообществ по применению ультразвука в медицине и биологии (European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology) от 2017 г. (Guidelines and recommendations for the clinical practice of contrast-enhanced ultrasound in non-hepatic applications) описаны главные принципы применения ЭКП при внепеченочной локализации исследуемых структур. Показания к применению ЭКП расширяются с каждым годом. Продемонстрированы успешные результаты использования ЭКП в гастроэнтерологии, урологии, гинекологии, в том числе при постоперационных осложнениях, а также при исследовании лимфатических узлов и сосудов [6].

Как известно, УЗИ с контрастированием большинства органов и тканей с артериальным типом кровоснабжения (кроме печени и легких) имеет 2 фазы [10, 11]:

- 1) артериальная фаза (фаза прогрессивного накопления контраста) начинается примерно через 10–20 с момента начала введения ЭКП и продолжается 35–40 с;
- 2) венозная фаза (фаза плато с последующим прогрессивным убыванием, или «вымыванием» контраста) начинается примерно через 30–45 с момента начала введения ЭКП.

Однако в научной литературе не найдено данных о применении ЭКП для ультразвуковой компьютерной томографии опухолей головы и шеи.

Среди злокачественных новообразований преобладают опухоли плоскоклеточного строения (>90 %) [12]. Западные страны (США, Канада, Шотландия, Нидерланды, Скандинавские страны и др.) сообщают об увеличении заболеваемости плоскоклеточным раком орофарингеальной области за последние 25 лет [13, 14]. На фоне снижения общей частоты плоскоклеточного рака головы и шеи в мире частота рака

ротоглотки растет (в основном за счет опухолей, ассоциированных с вирусом папилломы человека) [15–17], что диктует необходимость поиска безопасных методов их скрининга.

Цель данного исследования – изучение возможностей УЗИ с контрастированием в диагностике плоскоклеточного рака головы и шеи.

Материалы и методы

В нашем исследовании ультразвуковая компьютерная томография с применением ЭКП SonoVue проведена у 34 пациентов с опухолями или подозрением на опухоль головы и шеи плоскоклеточного строения различных локализаций (табл. 1).

Соновью (SonoVue, Bracco SpA, Италия) – современный эхоконтрастный препарат, который пользуется популярностью во всем мире и официально зарегистрирован в России. Препарат представляет собой суспензию из микропузырьков диаметром 2,5 мкм, окруженных упругой мембраной фосфолипидов. Микропузырьки наполнены высокомолекулярным инертным газом (гексафторидом серы) с низким уровнем растворимости в воде, поэтому при попадании в кровь он остается внутри сфер. При внутривенном введении микропузырьки свободно проходят через капилляры легких и попадают в артериальную систему. Препарат легко диффундирует через мембраны альвеол легких и выделяется с выдыхаемым воздухом примерно в течение 15 мин от начала введения [4, 5].

У 3 из 15 больных с опухолью языка процесс распространялся на дно полости рта, у 2 – на корень языка; у 1 пациента диагностирован гиперкератоз языка. У 2 из 7 пациентов с образованиями в области ротоглотки при дальнейшем исследовании обнаружена

гипертрофия язычной миндалины. У 1 пациента в группе с новообразованиями щеки инфильтрат в мягких тканях имел воспалительную природу на фоне постлучевого остеомиелита нижней челюсти.

Все диагнозы пациентов, вошедших в исследование, были подтверждены данными цитологического и гистологического исследований.

Таким образом, только у 2 из 34 участников исследования диагноз плоскоклеточного рака не был подтвержден, а образования корня языка при биопсии оказались гипертрофией язычной миндалины.

У 16 (50 %) из 32 больных с диагнозом плоскоклеточного рака области головы и шеи опухоль была первичной, у других 16 (50 %) данные, полученные при физикальном осмотре и инструментальных диагностических исследованиях, были расценены как рецидив или подозрение на рецидив на фоне фиброзных и воспалительных изменений.

При дальнейшем гистологическом исследовании рецидив основного заболевания подтвердился лишь в 7 случаях. У остальных больных патологические изменения оказались фиброзом, гиперкератозом и воспалительными инфильтратами.

В исследовании были использованы ультразвуковые аппараты Siemens Acuson S2000 и Philips Affiniti 70, оснащенные необходимым программным обеспечением для выполнения УЗИ с контрастным усилением.

На 1-м этапе проводили УЗИ в В-режиме с получением черно-белого изображения опухоли. На 2-м этапе ЭКП в объеме 2,4 мл болюсно вводили через внутривенный катетер, установленный в периферическую (локтевую) вену. Затем вводили 0,9 % раствор хлорида натрия в объеме 5–10 мл.

При контрастировании программное обеспечение позволяет визуализировать исследуемую зону в 2 режимах

Таблица 1. Распределение пациентов с опухолями головы и шеи или подозрением на них в зависимости от локализации образования

Table 1. Distribution of patients with tumors and suspected head and neck cancer according to the tumor location

Локализация Location	Число пациентов Number of patients	
	абс. abs.	%
Язык Tongue	15	44,1
Щека Cheek	5	14,7
Ротоглотка Oropharynx	7	20,6
Гортань и гортаноглотка Larynx and laryngopharynx	5	14,7
Дно полости рта Floor of the mouth	2	5,9

одновременно – в В-режиме и режиме контрастирования (оба изображения выводятся на экран монитора, разделенный на 2 половины). Это позволяет контролировать и корректировать движения датчика во время исследования для лучшей визуализации.

С момента внутривенного введения контраста в течение 3 мин осуществляли мониторинг накопления и вымывания контраста из опухоли и записывали продолжительность этих стадий.

Результаты и обсуждение

В нашем исследовании у 32 больных из 34, отобранных для проведения ультразвуковой компьютерной томографии с применением ЭКП, был диагностирован плоскоклеточный рак или по клиническим и гистологическим данным выявлены изменения, указывающие на возможный плоскоклеточный рак орофарингеальной области и гортани (табл. 2). Первичный очаг локализовался в различных областях головы и шеи. По результатам УЗИ с контрастным усилением для всех пациентов выявлены общие особенности развития плоскоклеточных опухолей области головы и шеи – локализация опухоли и время ее развития (первичная или рецидивная опухоль).

Клинически местным рецидивом считается появление опухоли в области первичной локализации,

или близкой к ней через 3 мес и более после проведенного противоопухолевого лечения.

Термин «продолженный рост» используется клиницистами при рецидивах опухоли, возникших в первые 3 мес после лечения.

Отметим, что контрастирование первичных опухолей и рецидивов, возникших в первые 3 мес (продолжающийся рост) имело близкие по значениям параметры времени накопления контраста (wash-in), времени его вымывания (wash-out) и времени максимального (пикового) накопления.

Рецидивные опухоли чаще всего возникают на месте постлучевых и послеоперационных фиброзных изменений. Накопление контраста в рецидивных опухолях начиналось несколько позже, чем в первичных. В отдельных случаях отмечалось более медленное вымывание контрастного вещества в рецидивных опухолях (рис. 1, 2).

Неоднородность групп пациентов, а также неравномерное распределение больных по группам не предполагает конкретных выводов относительно количественной оценки УЗИ с контрастным усилением. Однако уже по полученным данным можно отследить общие тенденции и основные различия в «поведении» образований.

Так, у больных с подозрением на рецидив заболевания, не подтвержденный при гистологическом исследовании, ЭКП накапливался лишь в окружающих тканях

Таблица 2. Параметры времени ультразвукового исследования с контрастным усилением в различных группах больных с образованиями головы и шеи

Table 2. Parameters of contrast enhancement in ultrasound examinations of head and neck tumors

Исследуемая ткань Examined tissue	Число случаев Number of cases	Срок от начала введения контрастного вещества до начала накопления контраста, с Time from the injection of the contrast agent to its arrival at the lesion (wash-in time), s	Срок от начала введения контрастного вещества до достижения пиковой концентрации контраста, с Time from the injection of the contrast agent to peak enhancement, s	Срок от начала введения контрастного вещества до начала вымывания (wash-out), с Time from the injection of the contrast agent to its removal (wash-out time), s
Первичная опухоль, продолженный рост Primary tumor, ongoing growth	16	10–20	21–29	22–40
Рецидив опухоли Recurrent tumor	7	14–25	20–26	27–45
Фиброз Fibrosis	7	Не накапливает Not accumulated	–	–
Гиперкератоз языка Hyperkeratosis of the tongue	1	Не накапливает Not accumulated	–	–
Гипертрофия язычной миндалины Lingual tonsillar hypertrophy	2	15–17	22–24	26–38
Воспалительные изменения Inflammatory changes	1	17	39	44
Окружающие ткани Surrounding tissues	34	10–12	15–16	27–48

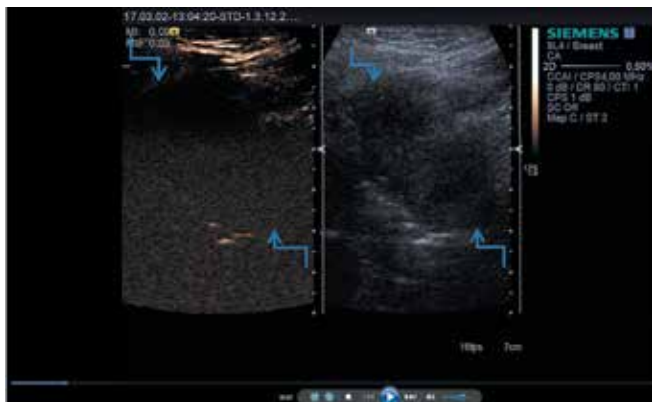


Рис. 1. Пациент А. Ультразвуковое исследование. Плоскоклеточный рак языка, продолженный рост: слева – в режиме контрастирования, 5-я секунда с момента введения контраста; справа – в В-режиме (стрелками показано расположение опухоли)
 Fig. 1. Patient A. Ultrasound scans. Squamous cell carcinoma of the tongue; continued growth: left – contrast-enhanced ultrasound scan, 5 seconds after injection of contrast agent; right – B-scan (tumor is indicated by arrows)

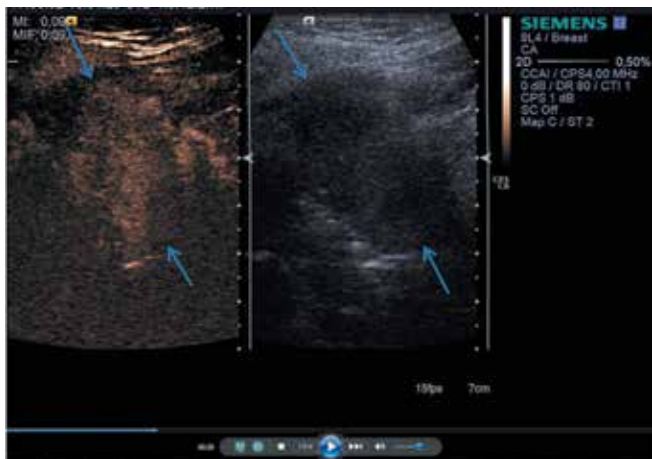


Рис. 2. Пациент А. Ультразвуковое исследование. Плоскоклеточный рак языка, продолженный рост: слева – в режиме контрастирования, 26-я секунда с момента введения контраста (максимальная концентрация); справа – в В-режиме (стрелками показано расположение опухоли)
 Fig. 2. Patient A. Ultrasound scans. Squamous cell carcinoma of the tongue; continued growth: left – contrast-enhanced ultrasound scan, 26 seconds after injection of contrast agent (peak enhancement); right – B-scan (tumor is indicated by arrows)

и не проникал в фиброзный инфильтрат, отсутствовали фазы накопления и вымывания контраста. В отдельных случаях мы получали четко окрашенный контур фиброзного компонента на границе нормальной и фиброзной ткани. Однако необходимо отметить, что отсутствие зоны накопления контраста в области фиброзного инфильтрата не исключает наличия в нем небольших опухолей (2 мм), как в случае продолженного роста опухоли языка после нерадикального хирургического лечения у 1 участницы нашего исследования. Гипоэхогенный тяж в области послеоперационного рубца языка, не накапливающий контраст, был расценен как фиброзный. После радикальной резекции языка



Рис. 3. Пациент Б. Ультразвуковое исследование в В-режиме в сочетании с режимом цветного доплеровского картирования. Гипертрофия язычной миндалины
 Fig. 3. Patient B. Ultrasound B-scanning combined with Doppler color flow mapping. Lingual tonsillar hypertrophy



Рис. 4. Пациент Б. Ультразвуковое исследование. Гипертрофия язычной миндалины: слева – в режиме контрастирования, 30-я секунда с момента введения контраста (яркое окрашивание); справа – в В-режиме (стрелками показано расположение образования в корне языка)
 Fig. 4. Patient B. Ultrasound scans. Lingual tonsillar hypertrophy: left – contrast-enhanced ultrasound scan, 30 seconds after injection of contrast agent (bright area); right – B-scan (tongue base tumor is indicated by arrows)

при гистологическом исследовании в послеоперационном рубце была выявлена опухоль толщиной до 2 мм.

Отсутствие накопления контраста в обе фазы на протяжении всего исследования было отмечено у больной с гиперкератозом языка. Пациентка обратилась в клинику, обнаружив уплотнение в области рубца после хирургического лечения по поводу рака языка. Однако рецидив не был подтвержден. Эти признаки могут иметь важное значение в дифференциальной диагностике гиперпластических и фиброзных изменений с опухолевыми.

В случаях с гипертрофией язычной миндалины (рис. 3, 4) и воспалительным инфильтратом в мягких

тканях опухоли альвеолярного отростка нижней челюсти после радикального лечения отмечалось выраженное накопление контраста в артериальной фазе, что было очень схоже с картиной опухолевого процесса. Однако контраст вымывался в венозной фазе с той же скоростью, с какой это происходило в окружающих тканях, что создавало впечатление медленно вымывания.

Напротив, в опухолях были отмечены быстрое накопление контраста, достижение максимальных значений накопления и быстрое вымывание.

Здесь необходимо отметить, что термин «быстрое» вымывание контраста из опухоли следует использовать, характеризуя скорость вымывания контраста из опухоли относительно скорости вымывания из окружающих тканей. Несмотря на близкие значения основных параметров УЗИ с контрастированием, мы наблюдали неодинаковую картину в разных группах. Так, в фазе вымывания опухоли становились резко гипоэхогенными относительно окружающих тканей с четким пограничным ободком, тогда как при воспалительном процессе и гипертрофии язычной миндалины такой картины не наблюдали: напротив, вымывание было медленным и происходило с одинаковой скоростью в исследуемой области и окружающих тканях, что, вероятно, может быть связано с особенностями архитектоники сосудов в нормальной и опухолевой тканях.

У 2 пациентов прослежена динамика ультразвуковой картины: УЗИ с применением ЭКП проведено с интервалом 1 мес. У 1 пациента после радикальной операции по поводу плоскоклеточного рака дна полости рта определялась выраженная инфильтрация мягких тканей как непосредственно в области новообразования, так и на шее вдоль рубцов. При контрастном исследовании инфильтраты не накапливали ЭКП и были расценены как фиброзные изменения, что было подтверждено пункционной биопсией. При повторном исследовании ультразвуковая картина была прежней — размеры фиброзных тяжей и параметры накопления контраста в инфильтратах не претерпели изменений. В другом случае у пациентки был заподозрен рецидив опухоли языка на фоне фиброзных изменений после хирургического лечения. При контрастировании отмечалось лишь локальное накопление препарата в одной из частей фиброзного тяжа (рис. 5). При пункционной биопсии признаков опухоли не обнаружено. При контрольном УЗИ с применением ЭКП через 1 мес отмечалось увеличение количества и размеров участков локального накопления контраста в области фиброзных изменений. При повторной тонкоигольной биопсии рецидив опухоли языка был подтвержден (рис. 6).

В 1 случае при продолженном росте опухоли языка после субтотальной резекции проведение УЗИ

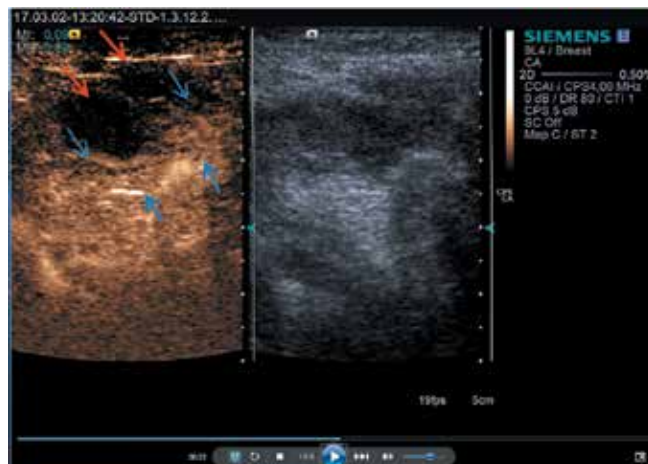


Рис. 5. Пациентка В. Ультразвуковое исследование. Рецидив рака языка на фоне фиброзных изменений: слева — в режиме контрастирования, 32-я секунда с момента введения контраста (зона локального накопления контраста по краю фиброза отмечена синими стрелками, гипоэхогенная область отмечена красными стрелками); справа — в В-режиме
Fig. 5. Patient B. Ultrasound scans. Recurrent tongue cancer and fibrosis: left — contrast-enhanced ultrasound scan, 32 seconds after injection of contrast agent (area of local contrast accumulation along the fibrosis edge is indicated by blue arrows; hypoechoic area is indicated by red arrows); right — B-scan

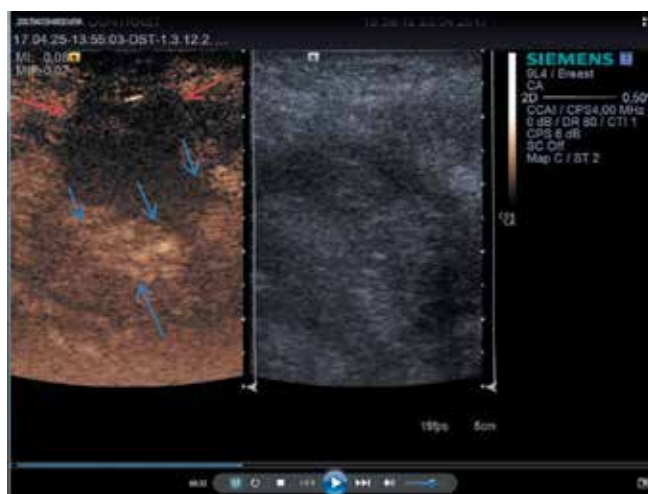


Рис. 6. Пациентка В. Контрольное ультразвуковое исследование (через 1 мес). Рецидив рака языка на фоне фиброзных изменений: слева — в режиме контрастирования, 32-я секунда (увеличившаяся зона накопления контраста по краю фиброза отмечена синими стрелками, гипоэхогенная область отмечена красными стрелками); справа — в В-режиме
Fig. 6. Patient B. Follow-up ultrasound scans (after 1 month). Recurrent tongue cancer and fibrosis: left — contrast-enhanced ultrasound scan, 32 seconds after injection of contrast agent (increased area of local contrast accumulation along the fibrosis edge is indicated by blue arrows; hypoechoic area is indicated by red arrows); right — B-scan

с контрастированием позволило четко визуализировать опухоль в проекции культи языка. В В-режиме был возможен осмотр лишь из подчелюстного доступа, в области культи языка в режиме энергетической доплерографии крайне нечетко определялось образование с размытым контуром, без сосудов, судить

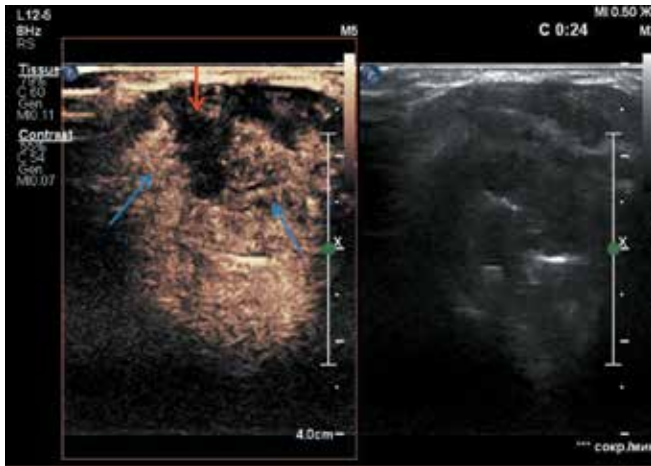


Рис. 7. Пациент Г. Ультразвуковое исследование. Опухоль гортано-глотки: слева – в режиме контрастирования, 24-я секунда с момента введения контраста (зоны максимального накопления контраста в опухоли отмечены синими стрелками, гипозоногенная зона – просвет гортани – отмечена красной стрелкой); справа – в В-режиме
Fig. 7. Patient G. Ultrasound scans. Laryngopharyngeal tumor: left – contrast-enhanced ultrasound scan, 24 seconds after injection of contrast agent (areas of maximum contrast accumulation in the tumor are indicated by blue arrows; hypoechogenic area (laryngeal lumen) is indicated by the red arrow); right – B-scan

о природе которого было крайне затруднительно. Результаты УЗИ с применением ЭКП позволили сделать вывод о рецидиве заболевания, что было подтверждено в дальнейшем при биопсии.

При УЗИ опухоли гортани и гортаноглотки ЭКП накапливается в опухоли и вымывается, как и в большинстве плоскоклеточных опухолей орофарингеальной области. Необходимо отметить, что хрящи гортани, в частности щитовидные, как наиболее доступные для визуализации, представлены яркими гиперэхогенными линейными структурами, не накапливающими контраст. В научной литературе их повышенная эхогенность объясняется наличием артефактов, возникших на границе сред. В нашем исследовании у 1 пациента

с опухолью гортаноглотки в В-режиме наблюдалась опухолевая инфильтрация щитоперстневидной мембраны и выход опухоли за наружные границы гортани. При контрастировании опухоль и инфильтрация щитоперстневидной мембраны проявляла все признаки контрастирования плоскоклеточной опухоли (рис. 7). Инфильтрация щитоперстневидной мембраны была подтверждена при гистологическом исследовании после операции. В другом случае у пациента с опухолью гортани отмечалось распространение процесса на грушевидный синус, что также было подтверждено во время контрастирования, которое позволило более четко определить границы опухоли и ее толщину.

При контрастном исследовании гортани голосовые связки накапливают контраст, и визуализация их значительно улучшается. Неизменные голосовые связки представлены яркими гиперэхогенными симметричными структурами, движение которых хорошо видно при дыхании и фонационной пробе. Таким образом, можно оценить их подвижность, симметричность в движении, толщину, наличие или отсутствие патологического образования в их проекции.

Контрастное исследование может значительно повысить диагностическую ценность УЗИ в случаях, когда осмотр гортани в В-режиме затруднен из-за определенного анатомического строения (выраженный кадык), оссификация хрящей гортани.

Заключение

Ультразвуковое исследование с контрастным усилением является перспективным методом в уточняющей диагностике опухолей головы и шеи, а также в дифференциации фиброзных, гиперпластических и опухолевых изменений и требует дальнейшего изучения.

Улучшение визуализации хрящей гортани и голосовых связок открывает возможности повышения точности и чувствительности ультразвукового метода в диагностике опухолей гортани.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Gramiak R., Shah P.M. Echocardiography of the aortic root. *Invest Radiol* 1968;3(5):356–66. PMID: 5688346.
- Enhancing the role of ultrasound with contrast agents. Ed. by R. Leiconi. Springer-Verlag Italia, 2006. 262 p.
- Новиков Н.Е. Контрастно-усиленные ультразвуковые исследования. История развития и современные возможности. *Российский электронный журнал лучевой диагностики* 2012;2(1):20–8. [Novikov N.E. Contrast-enhanced ultrasound. History of development and modern capabilities. *Rossiysky elektronnyy zhurnal* 2012;2(1):20–8.
- Чечеткин А.О., Друина Л.Д. Возможности контрастного ультразвукового исследования в ангионеврологии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2015;9(2):33–7. [Chechetkin A.O., Druina L.D. Capabilities of contrast-enhanced ultrasound in angioneurology. *Annaly klinicheskoy i eksperimentalnoy nevrologii* = *Annals of Clinical and Experimental Neurology* 2015;9(2):33–7. (In Russ.)].
- Фомина С.В., Завадовская В.Д., Юсубов М.С. и др. Контрастные препараты для ультразвукового исследования. *Бюллетень сибирской медицины* 2011;10(6):137–42. [Fomina S.V., Zavadovskaya V.D., Yusubov M.S. Contrast agents for ultrasound examination. *Bulleten sibirskoy meditsiny* = *Bulletin of Siberian Medicine* 2011;10(6):137–42. (In Russ.)].
- Sidhu P.S., Cantisani V., Dietrich C.F. et al. The EFSUMB guidelines and recommendations for the clinical practice of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in non-he-

- patic applications: update 2017 (long version). *Ultraschall Med* 2018;39(2):e2–e44. DOI: 10.1055/a-0586-1107. PMID: 29510439.
7. Food & Drug Administration. March 2016 – approved drug product list. Available at: <http://www.fda.gov/downloads/drugs/developmentapprovalprocess/ucm071120.pdf>.
 8. Lumason prescribing information. Available at: http://imaging.bracco.com/sites/braccoimaging.com/files/technica_sheet_pdf/US-20160330-LUMASON-PI_0.pdf.
 9. Seitz K., Strobel D. A milestone: approval of CEUS for diagnostic liver imaging in adults and children in the USA. *Ultraschall Med* 2016;37(3):229–32. DOI: 10.1055/s-0042-107411. PMID: 27276056.
 10. Claudon M., Dietrich C.F., Choi B.I. et al. Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS) in the liver – update 2012: a WFUMB-EFSUMB initiative in cooperation with representatives of AFSUMB, AIUM, ASUM, FLAUS and ICUS. *Ultraschall Med* 2013;34(1):11–29. DOI: 10.1055/s-0032-1325499. PMID: 23129518.
 11. Piscaglia F., Nolsøe C., Dietrich C.F. et al. The EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical practice of contrast enhanced ultrasound (CEUS): update 2011 on non-hepatic applications. *Ultraschall Med* 2012;33(1):33–59. DOI: 10.1055/s-0031-1281676. PMID: 21874631.
 12. Trotta B.M., Pease C.S., Rasamny J.J. et al. Oral cavity and oropharyngeal squamous cell cancer: key imaging findings for staging and treatment planning. *RadioGraphics* 2011;31(2):339–54. DOI: 10.1148/rg.312105107.
 13. Ferlay J., Shin H.R., Bray F. et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010;127(12):2893–917. DOI: 10.1002/ijc.25516. PMID: 21351269.
 14. Van Monsjou H.S., Balm A.J.M., van den Brekel M.W.M., Wreesmann V.B. Oropharyngeal squamous cell carcinoma: a unique disease on the rise? *Oral Oncol* 2010;46(11):780–5. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2010.08.011. PMID: 20920878.
 15. Klussmann J.P., Weissenborn S.J., Wieland U. et al. Prevalence, distribution, and viral load of human papillomavirus 16 DNA in tonsillar carcinomas. *Cancer* 2001;92(11):2875–84. PMID: 11753961.
 16. Gillison M.L. Human papillomavirus-associated head and neck cancer is a distinct epidemiologic, clinical, and molecular entity. *Semin Oncol* 2004;31(6):744–54. PMID: 15599852.
 17. Chaturvedi A.K., Engels E.A., Pfeiffer R.M. et al. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *J Clin Oncol* 2011;29(32):4294–301. DOI: 10.1200/JCO.2011.36.4596. PMID: 21969503.

Благодарность. Авторы выражают благодарность за научную консультацию и исправления в процессе написания рукописи проф. В. Н. Шолохову.

Acknowledgment. The authors express their gratitude to Prof. V. N. Sholokhov for scientific advice and corrections in the process of writing the manuscript.

Вклад авторов

Г.Ф. Аллахвердиева: разработка дизайна исследования, написание текста статьи;

Г.Т. Синюкова: разработка дизайна исследования;

Т.Ю. Данзанова: разработка дизайна исследования;

Е.В. Ковалева: получение данных для анализа, анализ полученных данных

О.А. Саприна: получение данных для анализа, анализ полученных данных;

Е.А. Гудилина: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных.

Authors' contributions

G.F. Allakhverdieva: developing the research design, article writing;

G.T. Sinyukova: developing the research design;

T.Yu. Danzanova: developing the research design;

E.V. Kovaleva: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;

O.A. Saprina: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;

E.A. Gudilina: reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data.

ORCID авторов/ORCID of authors

Г.Ф. Аллахвердиева/G.F. Allakhverdieva: <https://orcid.org/0000-0001-5910-5892>

Т.Ю. Данзанова/T.Yu. Danzanova: <https://orcid.org/0000-0002-0617-6796>

Е.А. Гудилина/E.A. Gudilina: <https://orcid.org/0000-0003-0653-3820>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. 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: 18.11.2018. **Принята к публикации:** 18.02.2019.

Article received: 18.11.2018. **Accepted for publication:** 18.02.2019.

Современные возможности лечения местно-распространенного и рецидивного базальноклеточного рака кожи головы и шеи с использованием ингибитора сигнального пути Hedgehog: клинические наблюдения

А.П. Поляков¹, Е.Ю. Васильева¹, А.А. Поляков²

¹Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии Минздрава России»; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр., 3;
²ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Андрей Павлович Поляков arpolyakov@mail.com

Цель исследования — представить данные об эффективности использования ингибитора сигнального пути Hedgehog при местно-распространенных и рецидивирующих формах базальноклеточного рака кожи (БКРК) головы и шеи.

Материалы и методы. Сопоставлены данные международных клинических рекомендаций и исследований ERIVANCE, STEVIE. Описаны 2 клинических примера применения ингибитора сигнального пути Hedgehog висмодегеба.

Результаты. По данным исследования ERIVANCE, частота объективного ответа при метастатической форме БКРК составила 48,5 %, при местно-распространенной — 60,3 %; медиана выживаемости без прогрессирования — соответственно 9,3 и 12,9 мес. Медиана общей выживаемости при метастатическом БКРК составила 33,4 мес, а для пациентов с неоперабельным БКРК не достигнута. По данным исследования STEVIE, висмодегеб позволял контролировать заболевание у 93 % пациентов с распространенным БКРК и у 72 % с метастатическим БКРК. Медиана выживаемости без прогрессирования у пациентов с распространенным БКРК составила 24,5 мес, а у пациентов с метастатическим БКРК — 13,1 мес. В исследованиях ERIVANCE BCC и STEVIE большинство нежелательных эффектов висмодегеба были I–II степени. В обоих клинических наблюдениях прием висмодегеба в течение 3 мес в дозе 150 мг/сут привел к визуальному уменьшению размеров очага костной деструкции, которое подтверждено данными компьютерной томографии. Пациентам рекомендовано продолжить терапию данным препаратом.

Заключение. Стандартов лечения БКРК на поздних стадиях долгое время не существовало, однако сейчас применение ингибитора сигнального пути Hedgehog висмодегеба может считаться методом выбора при неоперабельных и метастатических формах БКРК, поскольку он характеризуется высокой эффективностью.

Ключевые слова: местно-распространенный и рецидивирующий базальноклеточный рак кожи головы и шеи, сигнальный путь Hedgehog, ингибитор сигнального пути Hedgehog, висмодегеб

Для цитирования: Поляков А.П., Васильева Е.Ю., Поляков А.А. Современные возможности лечения местно-распространенного и рецидивного базальноклеточного рака кожи головы и шеи с использованием ингибитора сигнального пути Hedgehog: клинические наблюдения. Опухоли головы и шеи 2019;9(1):20–7.

DOI: 10.17650/2222-1468-2019-9-1-20-27

Modern methods of treatment of locally-advanced and recurrent basal cell carcinoma of the head and neck with using signal pathway inhibitor Hedgehog: clinical cases

A.P. Polyakov¹, E.Iu. Vasileva¹, A.A. Polyakov²

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

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

The study objective is to analyze the efficacy of a hedgehog signaling pathway inhibitor in locally advanced and recurrent basal-cell carcinoma (BCC) of the head and neck.

Materials and methods. We compared the information from international clinical guidelines and two clinical trials (ERIVANCE and STEVIE). We also provide two case reports of a hedgehog signaling pathway inhibitor (vismodegib) use.

Results. In the ERIVANCE trial, the objective response rate was 48.5 % in patients with metastatic BCC and 60.3 % in patients with locally advanced BCC. The median progression-free survival was 9.3 and 12.9 months in participants with metastatic and locally advanced BCC respectively. The overall survival reached 33.4 months in patients with metastatic BCC and was not reached in inoperable BCC.

According to the results of the STEVIE trial, vismodegib ensured disease control in 93 % of patients with locally advanced BCC and 72 % of patients with metastatic BCC. The median progression-free survival was 24.5 and 13.1 months in participants with locally advanced and metastatic BCC respectively. The majority of vismodegib-related adverse events in both ERIVANCE BCC and STEVIE trials were grade I/II adverse events. In the two clinical trials, vismodegib at a dose of 150 mg per day during 3 months caused visual reduction of the bone destruction focus, which was confirmed by computed tomography. Patients were recommended to continue therapy with vismodegib.

Conclusion. Until recently, there were no treatment standards for late-stage BCC. Currently, hedgehog signaling pathway inhibitors, such as vismodegib, can be considered as a method of choice for patients with inoperable and metastatic BCC, since this therapy demonstrated high efficacy.

Key words: locally-advanced/recurrent basal cell carcinoma, head and neck, signal pathway inhibitor Hedgehog, Hedgehog signaling pathway inhibitors, vismodegib

For citation: Polyakov A.P., Vasileva E.Iu., Polyakov A.A. Modern methods of treatment of locally-advanced and recurrent basal cell carcinoma of the head and neck with using signal pathway inhibitor Hedgehog: clinical cases. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2019;9(1):20–7.

Введение

В настоящее время рост заболеваемости раком кожи отмечается во всем мире, ежегодно диагностируется около 3,5 млн новых случаев [1]. Среди злокачественных эпителиальных новообразований кожи базальноклеточный рак кожи (БКРК) лидирует, его доля колеблется от 75 до 97 % и продолжает неуклонно увеличиваться (рис. 1).

Являясь медленно растущей формой рака, БКРК характеризуется местно-деструктивным воздействием [1]. При адекватном лечении на ранних стадиях данная форма редко рецидивирует. Однако на запущенных стадиях БКРК вызывает деструкцию окружающих тканей и может метастазировать, что, в свою очередь, приводит к летальному исходу [2]. Метастазы базальноклеточного рака встречаются редко — с частотой от 0,0028 до 0,55 % [2].

Основная цель лечения БКРК — полное удаление опухоли с сохранением функционального состояния органов и достижение удовлетворительных косметических результатов [1]. Для этого проводят хирургические вмешательства, фотодинамическую (ФДТ) и лучевую (ЛТ) терапию. Реже применяется криодеструкция и системная химиотерапия. При выборе метода лечения конкретного пациента необходимо учитывать гистоморфологический вариант опухоли, размер и лока-

лизацию очага, возраст и состояние здоровья пациента [3, 4]. При местно-распространенном и рецидивирующем БКРК целесообразность и эффективность вышеперечисленных методов сомнительна, поскольку не обеспечивает полного удаления опухоли, и в этом случае возможно применение таргетных препаратов.

Сигнальный путь Hedgehog

Серьезным достижением в молекулярной биологии стало понимание роли сигнального пути Hedgehog в возникновении БКРК. Нарушения функционирования сигнального пути Hedgehog лежат в основе развития БКРК у 90 % больных.

Hedgehog — сигнальный путь, который состоит из 3 генов (*Sonic Hedgehog*, *Indian Hedgehog* и *Desert Hedgehog*), 2 гомологов рецепторов Patched (PTCH1 и PTCH2) и 3 аналогов транскрипционных факторов (активатор транскрипции Gli1, Gli2 и репрессор транскрипции Gli3) [5–7].

Ключевые компоненты сигнального пути Hedgehog:

1. Лиганд Hedgehog (Hedgehog ligand, Hh) инициирует передачу сигнала по сигнальному пути Hedgehog.
2. Hh-рецептор Patched (трансмембранный белок PTCH, Hedgehog ligand receptor Patched), в норме подавляющий активность белка SMO.
3. Трансмембранный рецептор Smoothened (белок SMO, cell surface signal transducer Smoothened), в норме подавляемый PTCH, что предотвращает запуск сигнального каскада Hedgehog.
4. Эффекторы, передающие нисходящий сигнал — цитозольный белковый комплекс. Активация приводит к экспрессии специфических генов, запускающих клеточную пролиферацию и дифференцировку.

Патологическая активация белка SMO — ключевое звено нарушения функционирования сигнального

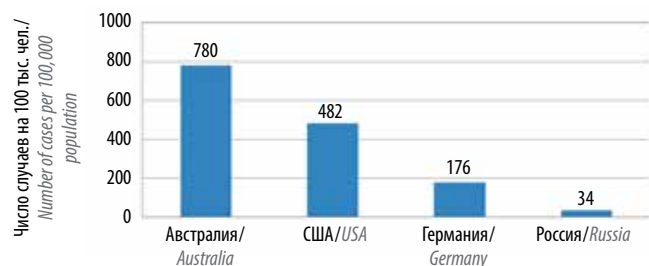


Рис. 1. Заболеваемость базальноклеточным раком кожи в разных странах (данные из [1])

Fig. 1. Incidence of basal-cell carcinoma in different countries (adapted from [1])

пути Hedgehog. Ее запуск происходит вне зависимости от внешних активирующих сигналов и вызывает неконтролируемый внутриклеточный сигнальный каскад, который приводит к постоянной пролиферации клеток и развитию опухоли [8]. При различных видах рака патологической активации сигнального пути Hedgehog способствуют 2 различных механизма:

1. Лиганднезависимая активация, обусловленная мутациями (например, при БКРК).
2. Лигандзависимая активация, обусловленная гиперэкспрессией лиганда Hh клетками опухоли (при других видах опухолей) [9] (рис. 2, 3).

Патологическая активация сигнального пути Hedgehog и его понимание открыли новые возможности в изучении его роли при БКРК. С мутациями

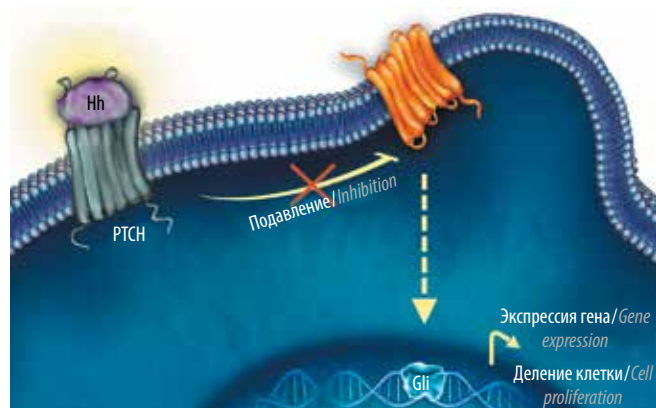
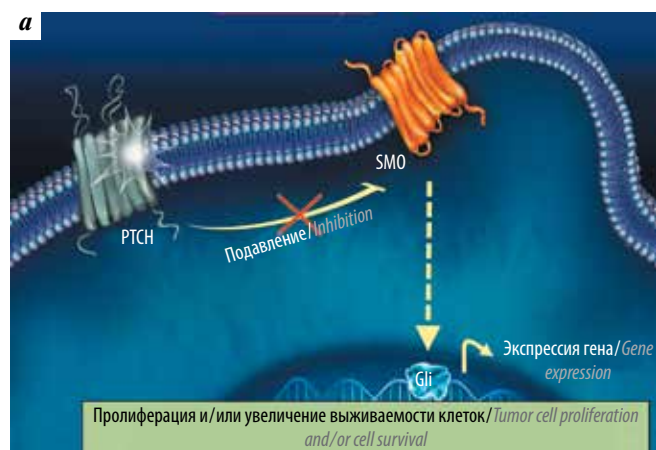


Рис. 2. Схема активации сигнального пути Hedgehog. При активации сигнального пути Hedgehog лигандом происходит экспрессия генов и деление клетки. Hh – лиганд Hedgehog; PTCH – Hedgehog-рецептор Patched; Gli – семейство транскрипционных факторов (адаптировано из [10])

Fig. 2. Hedgehog pathway activation. When Hedgehog ligand activates the Hedgehog pathway the cell responds by activating expression of target genes. Hh – Hedgehog ligand; PTCH – Hedgehog ligand receptor, Patched; Gli – family of transcription factors (adapted from [10])



генами, экспрессирующими сигнальные белки пути Hedgehog (прежде всего PTCH1 и SMO), ассоциировано большинство случаев БКРК [11].

В 2006 г. компания Genentech подала заявку на исследование нового лекарства, которое относится к низкомолекулярным соединениям и ингибирует SMO, подавляя лигандзависимую и лиганднезависимую гиперактивность сигнального пути [11].

В марте 2012 г. на основании результатов исследования ERIVANCE BCC появился первый лекарственный препарат, одобренный Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration) для лечения взрослых пациентов с распространенным БКРК, – висмодегиб. Показаниями для применения препарата стали: метастатическая форма БКРК, рецидивная форма БКРК после хирургического лечения, местно-распространенная форма БКРК, не подлежащая хирургическому лечению и ЛТ.

Висмодегиб – низкомолекулярный селективный ингибитор SMO сигнального пути Hedgehog. Молярная масса составляет 421,3 г/моль. Способ применения и доза: перорально по 150 мг (1 капсула) 1 раз в сутки. Для назначения этого препарата опухоль должна соответствовать минимум 2 критериям SELECT-M:

1. Диаметр очага > 10 мм.
2. Инвазия опухоли в подкожную клетчатку, мышцы, слизистые оболочки, хрящевую и костную ткань.
3. Локализация опухоли в области глаза, уха, черепа.
4. Ожидаемая деформация вплоть до уродства при проведении хирургического лечения или ЛТ.
5. Успешное проведение радикальной операции маловероятно или невозможно.

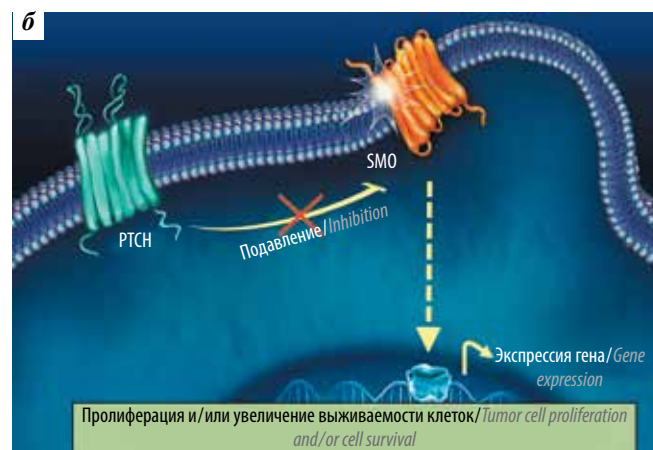
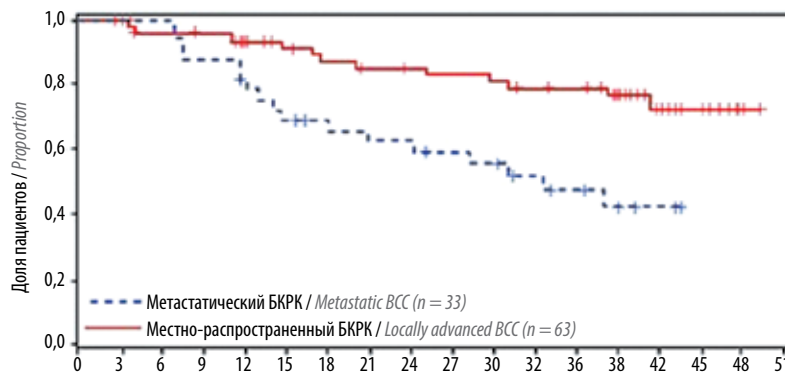


Рис. 3. Схема мутации сигнального пути Hedgehog при базальноклеточном раке: а – инактивация Hedgehog-рецептора Patched (PTCH); б – активация рецептора Smoothened (SMO). Gli – семейство транскрипционных факторов (адаптировано из [10])

Fig. 3. Mutation-driven Hedgehog signaling is involved in basal cell carcinoma: а – inactivating Hedgehog ligand receptor Patched (PTCH) mutations; б – activating cell surface signal transducer Smoothened (SMO) mutations. Gli – family of transcription factors (adapted from [10])



Число пациентов / Number at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	32	36	38	42	45	48	51
с метастатическим БКРК / metastatic BCC	33	33	33	29	25	22	20	18	16	15	12	10	7	2	0	0	0	0
с местно-распространенным БКРК / locally advanced BCC	63	61	58	56	52	48	45	43	42	41	40	38	37	25	13	8	2	0

Рис. 4. Кривые Каплана–Майера, отражающие общую выживаемость пациентов в исследовании ERIVANCE BCC (адаптировано из [11]). БКРК – базальноклеточный рак кожи

Fig. 4. Kaplan–Meier plots of overall survival in the ERIVANCE BCC trial. BCC – metastatic basal cell carcinoma (adapted from [11])

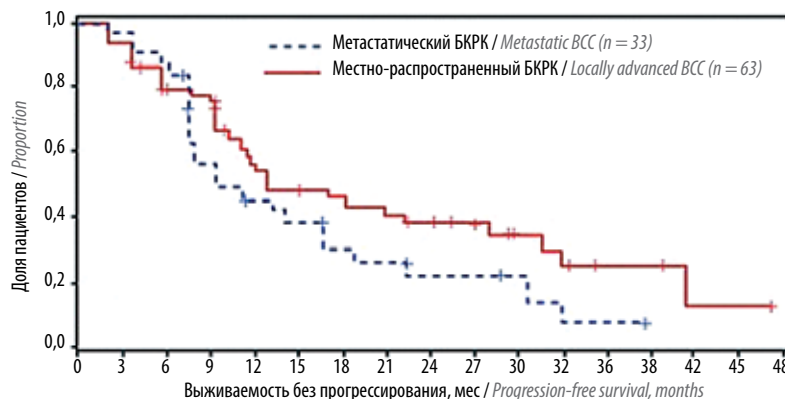
6. Наличие 2 и более рецидивов в одном и том же месте после проведения хирургического лечения.

7. Метастазы в регионарные лимфатические узлы, легкое, печень, кости и т.д. [11].

Эффективность и безопасность висмодегиба при прогрессирующем БКРК изучены в многоцентровом исследовании II фазы ERIVANCE BCC. В нем приняли участие 104 пациента (33 с метастатическим БКРК и 71 с местно-распространенным БКРК). Медиана времени до развития ответа при метастатическом БКРК составила 14,8 мес, при местно-распространенном – 26,2, срок наблюдения – 39 мес. Частота объективного ответа при метастатической форме БКРК составила 48,5 %, при местно-распространенной форме – 60,3 %. Медиана общей выживаемости у больных метастатическим БКРК составила 33,4 мес, а в группе местно-распространенного БКРК

не достигнута – более 50 % больных на момент среза данных (в ноябре 2012 г.) живы (рис. 4). Медиана выживаемости без прогрессирования у больных метастатическим БКРК составила 9,3 мес, а у больных местно-распространенным БКРК – 12,9 мес [11] (рис. 5).

В 2015 г. опубликованы данные многоцентрового открытого исследования STEVIE, цель которого – оценка безопасности применения висмодегиба для лечения прогрессирующего и метастатического БКРК в рутинной клинической практике. В нем приняли участие 1227 пациентов из 36 стран. Критериями включения были возраст 18 лет и старше, оценка исходного общего состояния 0–2 балла по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group, Восточная объединенная онкологическая группа), нормальное функционирование внутренних органов. Первичными конечными точками лечения были случаи нежелательных явлений; оценивались их частота и характер, а также частота



Число пациентов / Number at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	32	36	38	42	45	48
с метастатическим БКРК / metastatic BCC	33	31	26	16	12	10	7	6	4	4	3	1	1	0	0	0	0
с местно-распространенным БКРК / locally advanced BCC	63	55	42	38	24	19	17	16	13	10	7	5	3	3	1	1	0

Рис. 5. Кривые Каплана–Майера, отражающие выживаемость без прогрессирования пациентов в исследовании ERIVANCE BCC (адаптировано из [11]). БКРК – базальноклеточный рак кожи

Fig. 5. Kaplan–Meier plots of progression-free survival in the ERIVANCE BCC trial. BCC – metastatic basal cell carcinoma (adapted from [11])

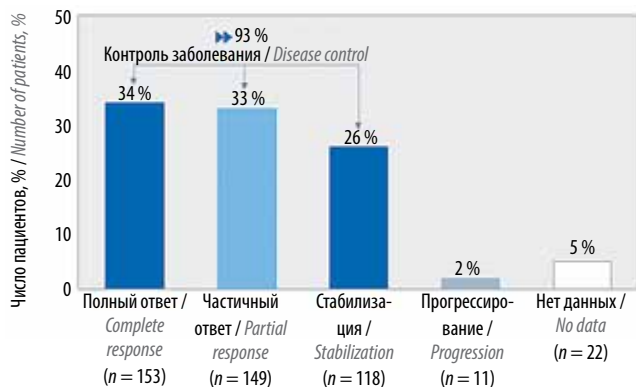


Рис. 6. Контроль заболевания у пациентов с распространенным базально-клеточным раком кожи ($n = 453$) в исследовании STEVIE (данные получены из [12])

Fig. 6. Disease control in patients with advanced basal cell carcinoma ($n = 453$) in the STEVIE trial (data obtained from [12])

нежелательных явлений, повлекших за собой прекращение или прерывание лечения, и летальность) [12].

Вторичные конечные точки предполагали оценку частоты ответа по шкале RECIST (Response evaluation criteria in solid tumours), времени до получения ответа, длительности ответа, выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости, качества жизни. Пациенты принимали висмодегиб по 150 мг в день до прогрессирования заболевания, развития непереносимых

Нежелательные явления при приеме висмодегиба (адаптировано из [12])
Adverse events rates assessed during the use of vismodegib (adapted from [12])

Нежелательное явление Adverse event	Частота, абс. (%) Rates, abs. (%)				
	I степень Grade 1	II степень Grade 2	III степень Grade 3	IV степень Grade 4	V степень Grade 5
Мышечные спазмы Muscle spasms	165 (33)	114 (23)	38 (8)	—	—
Алопеция Alopecia	178 (36)	127 (25)	2 (<1)	—	—
Дисгевзия Dysgeusia	156 (31)	102 (20)	11 (2)	—	—
Астения Asthenia	76 (15)	51 (10)	12 (2)	1 (<1)	1 (<1)
Снижение аппетита Decreased appetite	76 (15)	39 (8)	11 (2)	—	—
Снижение массы тела Weight loss	72 (14)	71 (14)	17 (3)	1 (<1)	—
Диарея Diarrhoea	64 (13)	16 (3)	3 (<1)	—	—
Тошнота Nausea	59 (12)	20 (4)	1 (<1)	—	—
Агевзия Ageusia	55 (11)	46 (9)	10 (2)	1 (<1)	—
Утомляемость Fatigue	50 (10)	18 (4)	11 (2)	1 (<1)	—



Рис. 7. Контроль заболевания у пациентов с метастатическим базально-клеточным раком кожи ($n = 29$) в исследовании STEVIE (данные получены из [12])

Fig. 7. Disease control in patients with metastatic basal cell carcinoma ($n = 29$) in the STEVIE trial (data obtained from [12])

токсических эффектов или выхода пациента из исследования. При прогрессировании назначалась другая противоопухолевая терапия (на усмотрение лечащего врача).

Прием висмодегиба сокращал размеры опухоли и позволял контролировать заболевание у 93 % пациентов с распространенным БКРК (рис. 6) и у 72 % пациентов с метастатическим БКРК (рис. 7). Висмодегиб увеличивал медиану выживаемости без прогрес-



Рис. 8. Пациент А. с нерезектабельным базальноклеточным раком кожи волосистой части головы: а – до лечения висмодегибом; б – через 3 мес приема висмодегиба; в – через 5 мес приема препарата. Пунктиром обозначены границы очага костной деструкции

Fig. 8. Patient A. with non-resectable basal-cell carcinoma of the scalp: а – before treatment with vismodegib; б – after 3 months of treatment; в – after 5 months of treatment. The dotted line shows the borders of the bone destruction focus

сирования у пациентов с распространенным БКРК до 24,5 мес, а у пациентов с метастатическим БКРК – до 13,1 мес [12].

При оценке профиля безопасности висмодегиба в исследовании ERIVANCE BCC и STEVIE большинство нежелательных явлений были контролируруемыми, их выраженность соответствовала I–II степени (см. таблицу). Медиана появления нежелательных явлений: мышечных спазмов – 2,8 мес, алопеции – 5,5 мес, дисгевзии – 6,5 мес.

Общенациональная онкологическая сеть США (National Comprehensive Cancer Network) включила висмодегиб в клинические рекомендации по лечению первичного БКРК высокой степени риска [1].

Под наблюдением в отделении микрохирургии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена находятся 5 пациентов с местно-распространенным и рецидивирующим БКРК волосистой части головы, которые проходят лечение препаратом висмодегиб в течение 1–11 мес (по 150 мг (1 капсула) в день ежедневно до прогрессирования заболевания или развития неприемлемых токсических эффектов).

Клиническое наблюдение 1

Пациент А., 56 лет. Из анамнеза известно, что по поводу БКРК волосистой части головы в декабре 2014 г. по месту жительства была проведена ЛТ (суммарная очаговая доза 62 Гр). Был получен частичный ответ в виде уменьшения размера опухоли. В дальнейшем пациент лечение не получал.

По поводу продолжающегося роста опухоли обратился в Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена в августе 2017 г.

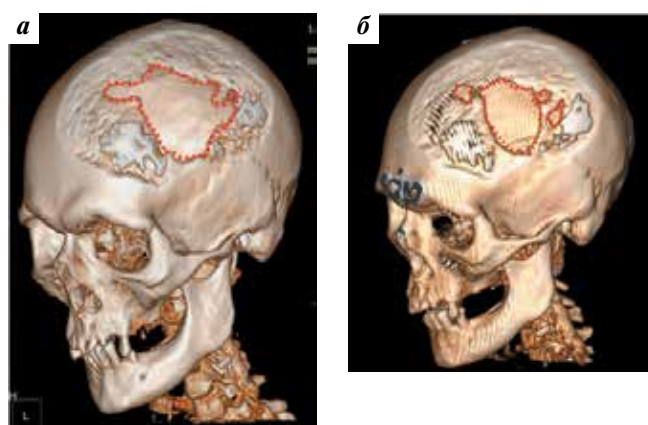


Рис. 9. Компьютерная томография головы пациента А., трехмерная реконструкция: а – до лечения висмодегибом; б – через 3 мес приема висмодегиба. Пунктиром обозначены границы очага костной деструкции

Fig. 9. Patient A. computed tomography scan of the head, 3D reconstruction: а – before treatment with vismodegib; б – after 3 months of treatment. The dotted line shows the borders of the bone destruction focus

По данным компьютерной томографии (КТ) головы от 03.08.2017: левая половина лобной кости и левая теменная кость неравномерной толщины, визуализируются их изведенные наружные контуры, в теменной и частично в лобной кости – дефект с неравномерными краями размерами 56 × 57 мм. Костная ткань в описываемой области неравномерно уплотнена.

По данным цитологического исследования – БКРК.

С учетом неэффективности ранее проведенного лечения, наличия абсолютных признаков нерезектабельности опухоли, а также удовлетворительного состояния пациента (оценка 0 баллов по шкале ECOG), клинико-лабораторных показателей в пределах референсных значений, а также отсутствия выраженной сопутству-

ющей патологии рекомендовано проведение таргетной терапии препаратом висмодегиб.

В течение 3 мес пациент принимал висмодегиб в дозе 150 мг/сут.

В феврале 2018 г. при контрольном осмотре зарегистрировано визуальное уменьшение очага костной деструкции (рис. 8). По данным контрольной КТ (февраль 2018 г.) установлено уменьшение размеров костного дефекта на 30 % (рис. 9). Субъективно — без изменений. Лабораторно-клинические показатели за данный период не изменились. Пациенту рекомендовано продолжить терапию препаратом висмодегиб.

Клиническое наблюдение 2

Пациентка Б., 78 лет. Поступила с клиническим диагнозом БКРК волосистой части головы I стадии (T1N0M0). В 2007–2008 гг. проведены 2 курса ФДТ.

По поводу рецидивов опухоли выполнены: в 2009 г. — лазерная деструкция, в 2010 и 2012 гг. — хирургические вмешательства, в 2013 г. — ЛТ (суммарная очаговая доза 60 Гр). В 2015 г. по поводу рецидива рака (rT3N0M0) осуществлена ФДТ. В 2016 г. по поводу рецидива рака (rT4aN0M0) проведены 2 курса ФДТ.

В сентябре 2017 г. пациентка обратилась в Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена по поводу рецидива БКРК (rT4aN0M0).

По данным КТ (сентябрь 2018 г.): в мягких тканях затылочной области определяется участок инфильтрации размерами 10 × 10 × 56 мм. Инфильтрат на широком основании прилежит к затылочной кости, фрагментарно ее разрушая на участке размерами 19 × 16 мм (рис. 10).

Назначена стандартная доза висмодегиба — 150 мг/сут.

Через 3 мес приема висмодегиба отмечено уменьшение очага костной деструкции на 95 % (рис. 11).

При повторной КТ зарегистрировано уменьшение размеров опухолевого инфильтрата в затылочной

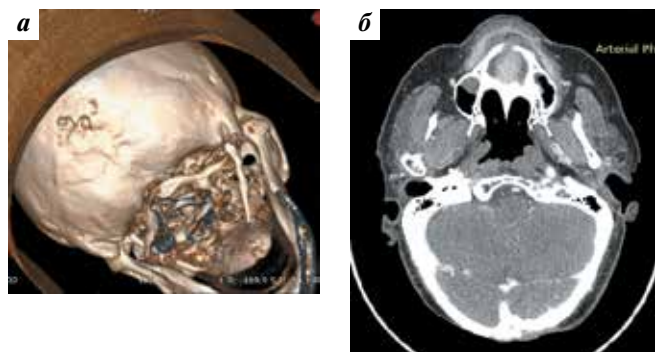


Рис. 10. Компьютерная томография головы пациентки Б. до начала лечения висмодегибом: а — трехмерная реконструкция; б — горизонтальная проекция

Fig. 10. Patient B., computed tomography scan of the head before treatment with vismodegib: a — 3D reconstruction; б — horizontal projection



Рис. 11. Пациентка Б. с рецидивирующим базальноклеточным раком кожи волосистой части головы: а — до лечения висмодегибом; б — через 3 мес приема висмодегиба

Fig. 11. Patient B. with recurrent basal-cell carcinoma of the scalp: а — before treatment with vismodegib; б — after 3 months of treatment

области: в подкожной клетчатке за пределами костных структур объемный процесс на фоне послеоперационных изменений не визуализируется, хотя сохраняется уплотнение мягких тканей в области ранее визуализируемых костных дефектов.

Через 7 мес произошла стабилизация процесса. Рекомендовано продолжить прием висмодегиба.

Заключение

Хирургическое лечение первичных опухолей, т. е. начальных и местно-распространенных форм БКРК головы и шеи, остается «золотым стандартом» и должно проводиться строго в специализированных онкологических учреждениях, обеспечивающих возможность выполнения одномоментной реконструкции. Такие методы, как ЛТ и ФДТ, в качестве монотерапии рассматриваются как альтернативные варианты для пациентов группы низкого риска, а также пожилых пациентов с местно-распространенными опухолями и выраженной сопутствующей патологией. У пациентов с 2 и более рецидивами и местно-распространенной формой заболевания предпочтительно комбинированное лечение. Однако следует с осторожностью относиться к применению криотерапии, ФДТ и лазерной деструкции при локализации опухоли на коже головы и шеи из-за высокого риска рецидива.

У небольшой части больных БКРК (около 1,6 %, по данным других авторов — до 7 %) возможности хирургического лечения и ЛТ ограничены. Стандартов терапии поздних стадий заболевания, включая метастатический БКРК, долгое время не существовало. Первым препаратом для такой терапии стал ингибитор сигнального пути Hedgehog висмодегиб. Терапия висмодегибом признана методом выбора при неоперабельных и метастатических формах БКРК, так как она характеризуется высокой эффективностью (частота объективного ответа — 96 %).

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

1. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Basal cell skin cancer. Version 1.2018. Available at: http://oncolife.com.ua/doc/nccn/Basal_Cell_Skin_Cancer.pdf
2. McCusker M., Basset-Seguín N., Dummer R. et al. Metastatic basal cell carcinoma: prognosis dependent on anatomic site and spread of disease. *Eur J Cancer* 2014;50(4):774–83. DOI: 10.1016/j.ejca.2013.12.013. PMID: 24412051.
3. Nakai N., Takenaka H., Katoh N. et al. Basal cell carcinoma with a skip lesion on the nose after repeated cryotherapy. *J Dermatol* 2010;37(4):390–2. DOI: 10.1111/j.1346-8138.2010.00825.x. PMID: 20507415.
4. Tabuchi K., Okubo H., Takahashi K. et al. Nevoid basal cell carcinoma syndrome: report of an aggressive case with ethmoid sinus invasion. *Auris Nasus Larynx* 2003;30(4):421–3. PMID: 14656570.
5. Heffelfinger C., Ouyang Z., Engberg A. et al. Correlation of global microRNA expression with basal cell carcinoma subtype. *G3 (Bethesda)* 2012;2(2):279–86. DOI: 10.1534/g3.111.001115. PMID: 22384406.
6. Callahan C.A., Ofstad T., Horng L. et al. MIM/BEG4, a Sonic Hedgehog-responsive gene that promotes Gli-dependent transcription. *Genes Dev* 2004;18(22):2724–9. DOI: 10.1101/gad.1221804. PMID: 15545630.
7. Lin A., Hahn S.M. Photodynamic therapy: a light in the darkness? *Clin Cancer Res* 2009;15(13):4252–3. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-0964. PMID: 19509131.
8. Nüsslein-Volhard C., Wieschaus E. Mutations affecting segment number and polarity in *Drosophila*. *Nature* 1980;287(5785):795–801. PMID: 6776413.
9. Ogden S.K., Ascano M. Jr, Stegman M.A., Robbins D.J. Regulation of Hedgehog signaling: a complex story. *Biochem Pharmacol* 2004;67(5):805–14. PMID: 15104233.
10. Hedgehog signaling pathway: presentation. Published by E. Huddle. Available at: <http://slideplayer.com/slide/3581480>.
11. Sekulic A., Migden M.R., Basset-Seguín N. et al. Long-term safety and efficacy of vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: final update of the pivotal ERIVANCE BCC study. *BMC Cancer* 2017;17(1):332. DOI: 10.1186/s12885-017-3286-5. PMID: 28511673.
12. Basset-Seguín N., Hauschild A., Grob J.J. et al. Vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma (STEVIE): a pre-planned interim analysis of an international, open-label trial. *Lancet Oncol* 2015;16(6):729–36. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)70198-1. PMID: 25981813.

Вклад авторов

А.П. Поляков: разработка дизайна исследования, отбор пациентов для проведения таргетной терапии, получение данных для анализа, анализ полученных данных;

Е.Ю. Васильева: осмотр пациентов, проведение контрольного обследования, написание текста статьи;

А.А. Поляков: обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

A.P. Polyakov: developing the research design, selection of patients for targeted therapy, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;

E.Iu. Vasileva: examining the patients, including control, article writing;

A.A. Polyakov: reviewing of publications of the article's theme.

ORCID авторов/ORCID of authors

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

Е.Ю. Васильева/E.Iu. Vasileva: <https://orcid.org/0000-0003-2530-5575>

А.А. Поляков/A.A. Polyakov: <https://orcid.org/0000-0003-4117-0041>

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 публикацию своих данных.

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

Статья поступила: 11.01.2019. **Принята к публикации:** 28.02.2019.

Article received: 11.01.2019. **Accepted for publication:** 28.02.2019.

Пекторальный или трапецевидный лоскут для реконструкции тотального сквозного пострезекционного дефекта в комбинированном и комплексном лечении местно-распространенного рака щеки

Д.В. Сикорский¹, С.О. Подвизников², А.Н. Володин¹, К.В. Базанов¹, Е.А. Молькова¹,
М.И. Копейкина¹, А.А. Егоров¹, М.А. Курочкина³

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

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

³ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;
Россия, 603005 Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1

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

Цель исследования — сравнить ближайшие результаты реконструкции сквозного дефекта щеки при использовании пекторального и трапецевидного лоскутов.

Материалы и методы. В Нижегородском областном клиническом онкологическом диспансере в период с 2007 по 2018 г. проведено обследование и лечение 21 пациента с местно-распространенным раком щеки.

Результаты. Некроз лоскута развился у 7 (33 %) пациентов: у 3 — тотальный, у 4 — краевой. Послеоперационных летальных исходов не было. При использовании для реконструкции пекторального лоскута некроз был зарегистрирован в 2 случаях (краевой некроз кожной площадки). При реконструкции дефекта щеки трапецевидным лоскутом некроз зарегистрирован у 5 пациентов (у 3 — тотальный некроз, у 2 — краевой некроз кожной площадки).

Заключение. Использование трапецевидного лоскута ограничено в связи с его анатомическими особенностями и ассоциировано с большей частотой развития некроза, несмотря на лучшие эстетические характеристики в сравнении с пекторальным лоскутом. Пекторальный лоскут, несмотря на его больший объем в сравнении с трапецевидным, имеет лучшее кровоснабжение, что обуславливает низкую частоту развития некроза.

Ключевые слова: сквозной дефект щеки, плоскоклеточный рак, комбинированное лечение, щека, сегментарная резекция, пекторальный лоскут, трапецевидный лоскут, хирургическое лечение

Для цитирования: Сикорский Д.В., Подвизников С.О., Володин А.Н. и др. Пекторальный или трапецевидный лоскут для реконструкции тотального сквозного пострезекционного дефекта в комбинированном и комплексном лечении местно-распространенного рака щеки. Опухоли головы и шеи 2019;9(1):28–37.

DOI: 10.17650/2222-1468-2019-9-1-28-37

Pectoral and trapezoidal flaps for reconstruction of full-thickness post-resection defect in combination treatment of locally advanced buccal cancer

D.V. Sikorsky¹, S.O. Podvaznikov², A.N. Volodin¹, K.V. Bazanov¹, E.A. Molkova¹, M.I. Kopeykina¹, A.A. Egorov¹, M.A. Kurochkina³

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

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

³Privolzhskiy Research Medical University; 10/1 Minin & Pozharsky Sq., Nizhny Novgorod 603950, Russia

The study objective is to compare short-term results of reconstruction of a full-thickness defect of the cheek using pectoral and trapezoidal flaps.

Materials and methods. Examination and treatment of 21 patients with locally advanced buccal cancer were performed at the Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncologic Dispensary in 2007–2018.

Results. Flap necrosis developed in 7 (33 %) patients: in 3 patients total, in 4 — marginal. No postoperative mortality was observed. For pectoral flap reconstruction, necrosis was observed in 2 cases (marginal necrosis of the skin graft). For trapezoidal flap buccal reconstruction, necrosis was observed in 5 patients (total in 3, marginal in 2).

Conclusion. Use of a trapezoidal flap is limited due to its anatomical characteristics and is associated with higher rate of necrosis despite better esthetic characteristics compared to a pectoral flap. Despite its larger volume compared to trapezoidal flap, pectoral flap has better blood supply which leads to low rate of necrosis.

Key words: full-thickness buccal defect, squamous-cell carcinoma, combination treatment, cheek, segmental resection, pectoral flap, trapezoidal flap, surgical treatment

For citation: Sikorsky D.V., Podvyaznikov S.O., Volodin A.N. et al. Pectoral and trapezoidal flaps for reconstruction of full-thickness post-resection defect in combination treatment of locally advanced buccal cancer. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2019;9(1):28–37.

Введение

Способ реконструкции сквозного дефекта в комбинированном и комплексном лечении местно-распространенного рака щеки по-прежнему остается предметом споров. Сегментарная резекция нижней челюсти при этом зачастую является обязательным компонентом комбинированной операции [1].

При возникновении тотального сквозного дефекта щеки необходимо восстановление обеих эпителиальных поверхностей — слизистой оболочки и кожи. Реконструкция такого дефекта только кожно-жировыми лоскутами невозможна. При одновременном использовании кожно-мышечного и свободного расщепленного кожного лоскута высока частота отторжения свободного лоскута с последующим вторичным заживлением прикрываемой им поверхности. Реконструкция пострезекционного сквозного дефекта щеки с помощью свободных лоскутов и микрохирургической техники требует высокотехнологичного оснащения операционной, которое имеется только в единичных онкологических учреждениях Российской Федерации, что ограничивает применение этой методики. При этом виде пластики также из-за особенностей микрохирургической техники увеличивается риск развития послеоперационных осложнений [2–4].

При планировании комбинированного и комплексного лечения плоскоклеточного рака слизистой оболочки щеки следует учитывать последствия предшествующего противоопухолевого лечения: повреждающее воздействие лучевой терапии на ткани, в том числе нарушение микроциркуляции; системные токсические эффекты противоопухолевых препаратов; изменение кровотока вследствие проведенных ранее операций.

В данной клинической ситуации проблема реконструкции сквозного дефекта щеки может быть решена путем применения ротированных кожно-мышечных лоскутов, питающая мышечная ножка которых находится вне зоны предшествующего облучения. В большей степени для этого подходят кожно-мышечные пекторальный и трапециевидный лоскуты, каждый из которых имеет преимущества и недостатки, связанные с их анатомическими особенностями.

Цель исследования — сравнить ближайшие результаты реконструкции сквозного дефекта щеки при использовании пекторального и трапециевидного лоскутов.

Материалы и методы

В Нижегородском областном клиническом онкологическом диспансере в период с 2007 по 2018 г. проведено обследование и лечение 21 пациента с местнораспространенным раком слизистой оболочки щеки (Т3–4). У всех пациентов по данным гистологического исследования диагностирован плоскоклеточный рак (Т3–4).

У большинства пациентов комбинированное и комплексное противоопухолевое лечение включало нехирургические методы, применение которых предшествовало операции (см. табл.).

В данное проспективное исследование включены пациенты, у которых по окончании резекционного этапа операции был сформирован тотальный сквозной дефект щеки с дефицитом как слизистой оболочки, так и кожи. Границы дефекта определяли в соответствии с общепризнанными топографо-анатомическими ориентирами (границами щечной области на лице, границами слизистой оболочки щеки в полости рта).

В ходе операции в связи с поражением надкостницы нижней челюсти местно-распространенной опухолью выполняли сегментарную резекцию без реконструкции с обязательной трахеостомией. Во всех случаях проводили или функциональную шейную лимфодиссекцию (с профилактической и лечебной целью), или радикальную шейную лимфодиссекцию (с лечебной целью при подтвержденном метастазировании (N2–3)). Оба варианта вмешательств на путях регионарного лимфооттока шеи ограничивают использование тканей шеи для реконструкции сквозного дефекта щеки. Паротидэктомия осуществляли при поражении паренхимы и протока околоушной слюнной железы.

Нижеследующий клинический пример демонстрирует использование как пекторального, так и трапециевидного кожно-мышечного лоскута в реконструкции сквозного дефекта щеки.

Распределение пациентов с местно-распространенным раком щеки в зависимости от вида противоопухолевой терапии и вида лоскута, выбранного для реконструкции послеоперационного дефекта

Distribution of patients with locally advanced buccal cancer depending on the types of antitumor therapy and flap chosen for reconstruction of postoperative defect

Полихимиотерапия Polychemotherapy	Предшествующая операции терапия и вид лоскута Therapy prior to surgery and flap type						Всего Total
	Не проводилась None		Лучевая Radiation		Химиолучевая Chemoradiation		
	Пекторальный Pectoral	Трапециевидный Trapezoidal	Пекторальный Pectoral	Трапециевидный Trapezoidal	Пекторальный Pectoral	Трапециевидный Trapezoidal	
Не проводилась No	0	0	6	4	1	0	11
Проводилась Yes	3	2	1	1	2	1	10
Всего Total	3	2	7	5	3	1	21
	5		12		4		

Клиническое наблюдение*

Пациент М., 25 лет. В местах лишения свободы проведено 8 курсов полихимиотерапии. На момент обращения имелась местно-распространенная опухоль с поражением щечной, жевательной мышцы, околоушной слюнной железы с глоточным отростком, жирового тела, кожи щеки, надкостницы ветви нижней

челюсти (рис. 1). Круговая мышца рта, лицевая артерия и вена, крыловидные мышцы, слизистая оболочка щеки интактны (рис. 2). Шейные лимфатические узлы без патологических изменений. При компьютерной томографии грудной клетки, органов брюшной полости признаков диссеминации не выявлено. Мимика сохранена в полном объеме, тризм отсутствует, функция



Рис. 1. Пациент М., 25 лет. Рак слизистой оболочки правой щеки (T4aN0M0, IVa стадия). Внешний вид до операции после проведения 8 курсов полихимиотерапии

Fig. 1. Patient M., 25 years. Cancer of the buccal mucosa on the right (T4aN0M0, stage IVa). Appearance prior to surgery after 8 courses of polychemotherapy

*Клинический пример впервые был опубликован в сокращенном виде без иллюстраций в журнале «Поволжский онкологический вестник» (2018;9(3):71–2).

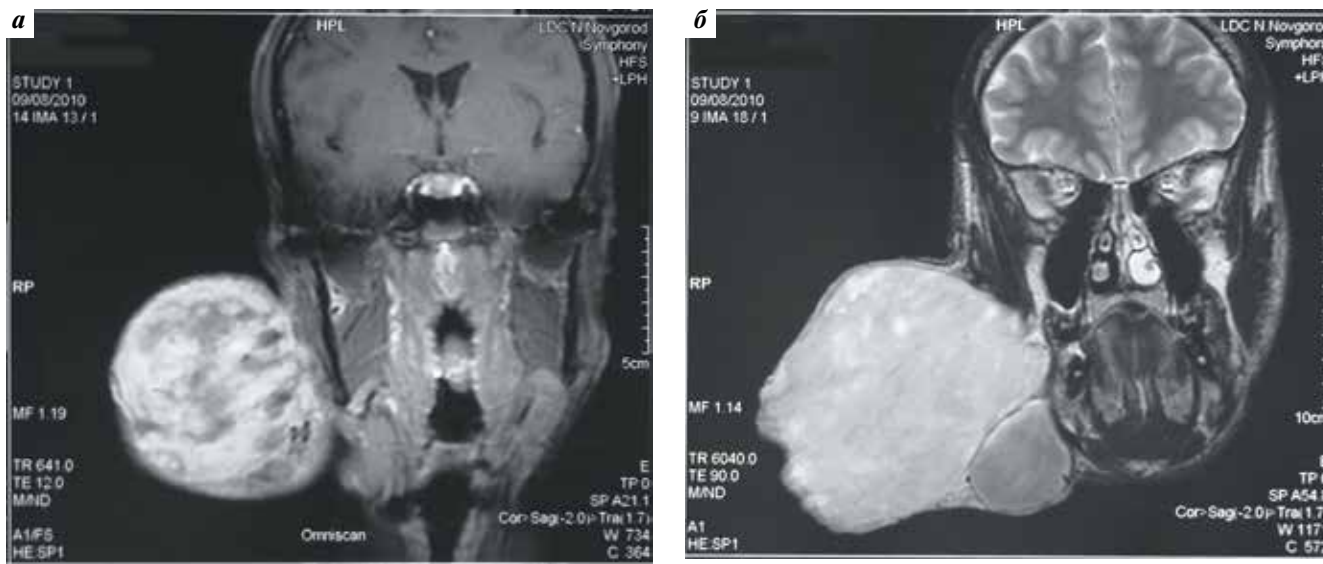


Рис. 2. Пациент М., 25 лет. Магнитно-резонансная томография головы до операции
Fig. 2. Patient M., 25 years. Magnetic resonance imaging of the head prior to surgery

глотания не нарушена, жевание безболезненное, дыхание свободное.

Выполнили удаление опухоли единым блоком с околоушной слюнной железой, слизистой оболочкой и кожей щеки, правой половиной нижней челюсти с экзартикуляцией на уровне височно-нижнечелюстного сустава. Паротидэктомию с резекцией лицевого нерва на протяжении провели в связи с тотальным поражением околоушной слюнной железы опухолью и в связи с невозможностью выделения ветвей лицевого нерва по принципу абластики. Экзартикуляцию на уровне височно-нижнечелюстного сустава осуществили по причине расположения верхнего края опухоли у основания суставного отростка с инвазией надкостницы, т.е. резекция под суставной головкой нижней челюсти была технически невозможна, а сохранение участка надкостницы нарушило бы принцип абластики (рис. 3).

Необходимость сквозной резекции щеки обусловлена прорастанием опухоли в кожу, а также близким расположением опухоли к слизистой оболочке (при полном регрессе первичной опухоли).

Границы резекции кожи: от скуловой дуги до подчелюстной области, от основания козелка до угла рта. Границы резекции слизистой оболочки: от верхней складки преддверия до дна полости рта, от ретромолярной области до угла рта. Площадь пострезекционного дефекта кожи составила 81 см^2 ($9 \times 9 \text{ см}$), площадь дефекта слизистой оболочки — 20 см^2 ($4 \times 5 \text{ см}$). Общая площадь дефекта эпителиального покрова по окончании резекционного этапа операции составила 101 см^2 . Реконструкция такого дефекта местными тканями невозможна. Для реконструкции выбран ротированный васкуляризованный кожно-мышечно-жировой лоскут на трапецевидной мышце. Для увеличения кожной площади

в состав лоскута включили участок кожи, расположенный латерально от верхушки мышечной ножки, т.е. кожная площадка лоскута имела клюшкообразную форму. Кровоснабжение дополнительного участка кожи обеспечивалось внутрикожной сосудистой сетью. Мобилизацию мышечной ножки трапецевидного лоскута



Рис. 3. Макропрепарат. В соответствии с принципом абластики в границы блока включены ткани щеки с кожей и слизистой оболочкой, сегмент нижней челюсти, околоушная слюнная железа. Первичная опухоль на слизистой оболочке полностью регрессировала после полихимиотерапии

Fig. 3. Gross specimen. In accordance with the ablastics principle, the block includes buccal tissues with mucosa, a segment of the mandibula, parotid salivary gland. Primary tumor on the mucosa fully regressed after polychemotherapy



Рис. 4. Формирование трапецевидного кожно-мышечного лоскута и перемещение его к краям сквозного дефекта правой щеки. Сквозной дефект щеки укрывает трапецевидным лоскутом

Fig. 4. Formation of a trapezoidal musculocutaneous flap and its transfer to the margins of full-thickness buccal defect on the right. The full-thickness buccal defect is covered by the trapezoidal flap

осуществили до лопаточной ости с сохранением 2 верхних сосудов. Рассекли и отсепаровали кожу от основания мышечной ножки трапецевидного лоскута до нижнелатерального угла операционной раны. Для формирования трапецевидного лоскута пациент был развернут на операционном столе лицом вниз, а перед реконструкцией дефекта возвращен в положение на спине (рис. 4).

При реконструкции 2 эпителиальных поверхностей для восполнения дефицита слизистой оболочки использовали участок кожи, располагавшийся латеральнее верхушки мышечной ножки с дезэпидермизацией в месте перенесения участка кожи в полость рта.

Реконструкцию резецированной нижней челюсти не проводили, так как сосудистая ножка лоскута

испытывала бы дополнительную компрессию вследствие восстановления непрерывности дуги нижней челюсти практически в проекции кожной площадки.

В ближайшем послеоперационном периоде в качестве дополнительной меры по сохранению жизнеспособности трапецевидного лоскута пациента укладывали с дополнительной поддержкой головы и спины ниже угла лопатки для предотвращения давления тела на зону ротации трапецевидного лоскута.

В связи с нарушением пациентом данной рекомендации на 13-е послеоперационные сутки за время ночного сна развился полный некроз лоскута вследствие длительного сдавления сосудистой ножки весом тела больного (рис. 5). После удаления некротизированного лоскута



Рис. 5. Пациент М., 25 лет. Тотальный некроз трапецевидного лоскута на 13-е сутки после операции вследствие компрессии во время сна зоны ротации лоскута рядом с остью лопатки. Некроз распространяется на мышечную ножку трапецевидного лоскута

Fig. 5. Patient M., 25 years. Total necrosis of the trapezoidal flap on day 13 after surgery due to compression of the area of flap rotation near the spine of the scapula during sleep. Necrosis spreads to the muscular pedicle of the trapezoidal flap

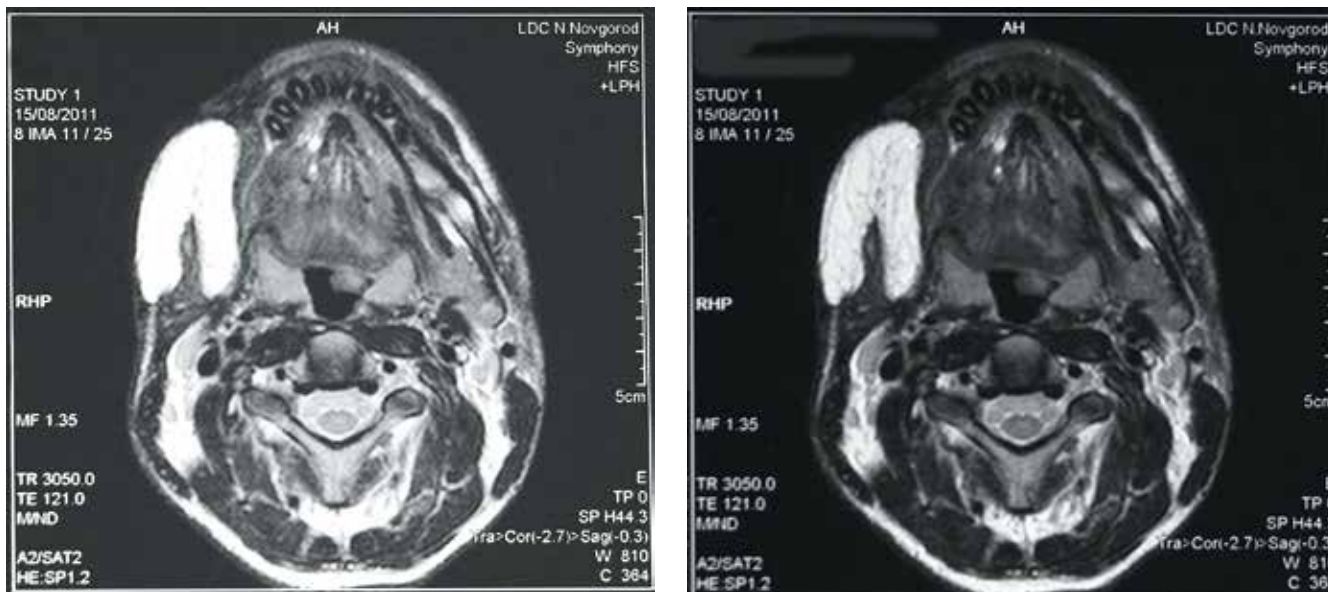


Рис. 6. Пациент М., 25 лет. Магнитно-резонансная томография через 1 год после реконструкции сквозного дефекта щеки пекторальным лоскутом
Fig. 6. Patient M., 25 years. Magnetic resonance imaging 1 year after reconstruction of the full-thickness buccal defect using a pectoral flap



Рис. 7. Пациент М., 25 лет. Ортопантограмма через 2 года после операции
Fig. 7. Patient M., 25 years. Orthopantomogram 2 years after the surgery

дефект реконструировали пекторальным кожно-мышечным лоскутом (рис. 6–9).

Результаты

Послеоперационные осложнения в виде некроза лоскута развились в 7 (33 %) случаев. Послеоперационных летальных исходов не зарегистрировано. Частота общехирургических послеоперационных осложнений (14 случаев, 65 %) была сопоставима с таковой у пациентов, перенесших многокомпонентную операцию с реконструкцией дефекта, проведением сегментарной резекции

нижней челюсти и трахеостомией в комбинированном лечении плоскоклеточного орофарингеального рака [5].

У 3 пациентов произошел тотальный некроз лоскута, у 4 – краевой некроз кожной площадки.

После применения для реконструкции пекторального лоскута некроз был зарегистрирован у 2 пациентов (у всех краевой некроз кожной площадки).

После реконструкции дефекта щеки трапециевидным кожно-мышечным лоскутом некроз развился у 5 пациентов (у 3 – тотальный некроз лоскута, у 2 – краевой некроз кожной площадки).



Рис. 8. Пациент М., 25 лет. Внешний вид через 4 года после окончания хирургического лечения. Сохраняется гипертрофия кожных рубцов
Fig. 8. Patient M., 25 years. Appearance 4 years after surgical treatment. Hypertrophy of the cutaneous cicatricial tissue is observed



Рис. 9. Сохранены контуры лица в профиль
Fig. 9. Contours of the face in profile are preserved

Во всех случаях краевого некроза площадь краевого дефекта кожи не превышала 8 см², при этом в течение послеоперационного периода сохранялась герметичность швов за счет мышечной ножки без формирования оростомы.

При развитии тотального некроза размер дефекта щеки после некрэктомии практически совпадал

с размером удаленных опухолевых тканей. В 1 случае была выполнена одновременная с некрэктомией реконструкция пекторальным лоскутом; в 2 случаях из-за тяжелого состояния пациентов одновременную реконструкцию не проводили; была сформирована оростома.

Выбранная для данного исследования когорта пациентов слишком мала для проведения математического анализа. Попытка использования методов статистического анализа для малых выборок (Вилкоксона–Манна–Уитни, χ^2) дала некорректные результаты при распределении больных на группы и подгруппы (слишком малые) по виду лечения и частоте развития некроза лоскута.

В данном исследовании не проводился также расчет выживаемости, так как оценивались непосредственные результаты, а выбор лоскута для реконструкции не влиял на исход противоопухолевого лечения.

Обсуждение

Трапецевидный лоскут достаточно тонкий, содержит относительно небольшое количество жировой клетчатки, в донорской зоне у женщин отсутствует ткань молочной железы, придающая дополнительный объем



Рис. 10. Сквозной тотальный дефект щеки вследствие опухолевой деструкции с продолжающимся опухолевым ростом
Fig. 10. Full-thickness buccal defect due to tumor destruction with continuous tumor growth



Рис. 11. Реконструкция дефекта слизистой оболочки трапециевидным лоскутом и дефекта кожи пекторальным лоскутом
Fig. 11. Reconstruction of a mucosal defect using a trapezoidal flap and of skin defect using a pectoral flap

лоскуту. В этом несомненное эстетическое преимущество трапециевидного лоскута перед пекторальным при реконструкции сквозного тотального дефекта щеки. Эстетический результат пластики сквозного дефекта щеки трапециевидным кожно-мышечным лоскутом намного лучше, чем при использовании пекторального лоскута, так как отсутствие значительного объема подкожной жировой клетчатки, а также ее равномерное распределение по площади лоскута в донорской зоне на спине обуславливают меньшую деформацию контуров лица.

Тонкий трапециевидный лоскут также удобен для реконструкции эпителиальной поверхности щеки при комбинированной пластике (при использовании 2 лоскутов) (рис. 10–12).

Использование пекторального лоскута для реконструкции пострезекционного сквозного дефекта щеки характеризуется меньшим риском развития некроза лоскута.

Особенности кровоснабжения трапециевидного лоскута и необходимость двукратного изменения положения пациента на операционном столе делают трапециевидный лоскут менее востребованным



Рис. 12. Вид пациента в ближайшем послеоперационном периоде
Fig. 12. The patient's appearance in immediate postoperative period

по сравнению с пекторальным, при использовании которого положение пациента на спине остается неизменным в ходе операции.

Следует принять во внимание, что в нашем исследовании местная распространенность опухолевого процесса у пациентов соответствовала Т3–4, что определяло неблагоприятный клинический прогноз. Хирургическое лечение таких опухолей подобно «спасательной операции», т.е. требует использования всего арсенала методов противоопухолевого лечения, современных вариантов лучевой и лекарственной терапии. А развитие послеоперационных осложнений, связанных с некрозом лоскута, отодвигает сроки начала следующего этапа противоопухолевого лечения.

Выводы

Использование трапециевидного лоскута ограничено его анатомическими особенностями, обуславливающими более частое развитие некрозов. Однако пластика этим лоскутом дает лучший эстетический результат, чем пластика пекторальным лоскутом.

Пекторальный лоскут, несмотря на его больший объем в сравнении с трапециевидным, имеет лучшее кровоснабжение, что обуславливает низкую частоту развития некроза лоскута.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Удинцов Д.Б. Рак слизистой оболочки щеки: выбор тактики лечения и методов реконструкции. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2009. 26 с. Доступно по: <https://dlib.rsl.ru/viewer/01003477616#?page=1>. [Udintsov D.B. Cancer of the cheek mucosa: the choice of treatment tactics and methods of reconstruction. Abstract of dis. ... cand. of med. sciences. Moscow, 2009. 26 p. Available at: <https://dlib.rsl.ru/viewer/01003477616#?page=1> (In Russ.)].
2. Шинкарев С.А., Козловская Е.В., Подольский В.Н. Новые возможности использования трапециевидного кожно-мышечного лоскута в онкологии. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2008;19(3):80–6. [Shinkarev S.A., Kozlovskaya E.V., Podolsky V.N. New potentials for trapezius musculocutaneous flap in oncology. Vestnik RONC im. N.N. Blokhina RAMN = Journal of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS 2008;19(3):80–6. (In Russ.)].
3. Ariyan S. The pectoralis major myocutaneous flap. A versatile flap for reconstruction in the head and neck. Plast Reconstr Surg 1979;63(1):73–81. PMID: 372988.
4. Shah J.P., Haribhakti V., Loree T.R. et al. Complications of the pectoralis major myocutaneous flap in head and neck reconstruction. Am J Surg 1990;160(4):352–5. PMID: 2221234.
5. Доброхотова В.З. Анализ осложнений реконструктивных операций при злокачественных опухолях полости рта. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2006. 122 с. [Dobrokhotova V.Z. Analysis of complications of reconstructive surgical operations regarding malignant tumors in the mouth cavity. Dis. ... cand. of med. sciences. Moscow, 2006. 122 p. (In Russ.)].

Вклад авторов

Д.В. Сикорский: проведение хирургического лечения, разработка дизайна исследования, получение и анализ данных, обзор публикаций по теме статьи, написание статьи;

С.О. Подвязников: разработка дизайна исследования, научное редактирование статьи;

А.Н. Володин: проведение хирургического лечения, получение и анализ данных, научное редактирование статьи;

К.В. Базанов: проведение хирургического лечения, получение данных для анализа;

Е.А. Молькова: амбулаторное лечение пациентов до и после операции, получение данных для анализа;

М.И. Копейкина: амбулаторное лечение пациентов до и после операции, проведение операций, получение данных для анализа;

А.А. Егоров: проведение операций, получение данных для анализа;

М.И. Курочкина: амбулаторное лечение пациентов до и после операции, получение данных для анализа, написание статьи.

Authors' contributions

D.V. Sikorsky: surgical treatment, developing the research design, obtaining data and 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;

A.N. Volodin: surgical treatment, obtaining data and analysis of the obtained data, scientific editing of the article;

K.V. Bazanov: surgical treatment, obtaining data for analysis;

E.A. Molkova: outpatient monitoring before and after surgery, obtaining data for analysis;

M.I. Kopeykina: outpatient monitoring before and after surgery, surgical treatment, obtaining data for analysis;

A.A. Egorov: surgical treatment, obtaining data for analysis;

M.I. Kurochkina: outpatient monitoring before and after surgery, obtaining data for analysis, article writing.

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>

А.Н. Володин/A.N. Volodin: <https://orcid.org/0000-0001-9559-0477>

К.В. Базанов/K.V. Bazanov: <https://orcid.org/0000-0001-5932-282x>

Е.А. Молькова/E.A. Molkova: <https://orcid.org/0000-0002-4267-6573>

М.И. Копейкина/M.I. Kopeykina: <https://orcid.org/0000-0003-4850-6839>

А.А. Егоров/A.A. Egorov: <https://orcid.org/0000-0003-1010-0083>

М.А. Курочкина/M.A. Kurochkina: <https://orcid.org/0000-0002-4551-0261>

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: 12.02.2019. **Принята к публикации:** 18.03.2019.
Article received: 12.02.2019. **Accepted for publication:** 18.03.2019.

Влияние прерывания терапии лenvатинибом на общую эффективность лечения у пациентов с радиоодрезистентным дифференцированным раком щитовидной железы в исследовании III фазы¹

M. Tahara¹, M.S. Brose², L.J. Wirth³, T. Suzuki⁴, H. Miyagishi⁴, K. Fujino⁴, C.E. Dutcus⁵, A. Gianoukakis^{6,7}

¹National Cancer Centre Hospital East, Kashiwa, Chiba, Japan;

²Abramson Cancer Center, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, USA;

³Massachusetts General Hospital, Harvard University, Boston, MA, USA;

⁴Eisai Co., Ltd., Tokyo, Japan;

⁵Eisai Inc., Woodcliff Lake, NJ, USA;

⁶Los Angeles Biomedical Research Institute and Division of Endocrinology and Metabolism, Harbor-UCLA Medical Center, Torrance, CA, USA;

⁷David Geffen School of Medicine, University of California Los Angeles, Los Angeles, CA, USA

Контакты: Makoto Tahara matahara@east.ncc.go.jp

Введение. В исследовании III фазы по изучению эффективности лenvатиниба (E7080) в лечении дифференцированного рака щитовидной железы (Study of (E7080) Lenvatinib in Differentiated Cancer of the Thyroid, SELECT) этот препарат статистически значимо улучшал результаты лечения у пациентов с радиоодрезистентным дифференцированным раком щитовидной железы (РР ДРЩЖ) в сравнении с плацебо. У пациентов, получавших лenvатиниб, чаще наблюдались нежелательные явления, в большинстве случаев данные нежелательные явления были управляемы за счет снижения дозы препарата либо временной приостановки лечения. В настоящем ретроспективном анализе оценивалось, насколько прерывание терапии лenvатинибом влияет на ее эффективность.

Материалы и методы. В исследовании SELECT была предусмотрена возможность изменения дозы препарата при появлении нежелательных явлений III степени или плохой переносимости нежелательных явлений II степени. Пациенты, получавшие лenvатиниб, были распределены по 2 группам в зависимости от длительности отмены препарата относительно общей продолжительности лечения: группа кратковременной отмены (<10 % от общей продолжительности) и группа длительной отмены (≥10 %).

Результаты. На момент завершения сбора первичных данных (15 ноября 2013 г.; медиана наблюдения составила 17,1 мес) медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) в группе кратковременной отмены лenvатиниба еще не была достигнута, в то время как в группе длительной отмены составила 12,8 мес (95 % доверительный интервал (ДИ) 9,3–16,5 мес). В сравнении с плацебо отношение рисков для ВБП в группах кратковременной и длительной отмены лenvатиниба составило соответственно 0,14 (95 % ДИ 0,09–0,20) и 0,31 (95 % ДИ 0,22–0,43). В ходе многофакторного анализа установлено, что продолжительность прерывания терапии лenvатинибом была статистически значимо связана с ее эффективностью даже при поправке на разные характеристики пациентов.

Заключение. Лenvатиниб улучшает исходы терапии у пациентов с РР ДРЩЖ по сравнению с плацебо даже при прерывании лечения; однако при кратковременной отмене препарата зарегистрированы лучшие результаты, чем при длительной отмене. Это исследование подчеркивает важность своевременного контроля переносимости терапии лenvатинибом с целью минимизировать риски возможного перерыва в лечении, что позволит обеспечить максимальный эффект от использования препарата у пациентов с РР ДРЩЖ.

Исследование зарегистрировано в базе ClinicalTrials.gov под номером NCT01321554.

Ключевые слова: термины MeSH, лenvатиниб, новообразования щитовидной железы, выживаемость без прогрессирования

Для цитирования: Tahara M., Brose M.S., Wirth L.J. et al. Влияние прерывания терапии лenvатинибом на общую эффективность лечения у пациентов с радиоодрезистентным дифференцированным раком щитовидной железы в исследовании III фазы. Опухоли головы и шеи 2019;9(1):38–50.

DOI: 10.17650/2222-1468-2019-9-1-38-50

¹ Публикуется на русском языке с разрешения авторов. Оригинал: Tahara M., Brose M.S., Wirth L.J. et al. Impact of dose interruption on the efficacy of lenvatinib in a phase 3 study in patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer. Eur J Cancer 2019;106:61–8. DOI: 10.1016/j.ejca.2018.10.002. Распространяется по лицензии открытого доступа CC BY-NC-ND.

Введение

За последние несколько десятилетий заболеваемость раком щитовидной железы (РЩЖ) увеличилась [1]. В 2012 г. в мире зафиксировано 198 102 новых случая РЩЖ [2]. В зависимости от гистологической картины выделяют 3 типа РЩЖ: дифференцированный (ДРЩЖ), медулярный и анапластический [3]. ДРЩЖ, который имеет папиллярную и фолликулярную формы, составляет около 90 % случаев диагностированного РЩЖ [3]. Пациенты с ДРЩЖ, как правило, получают комбинированное лечение, включая хирургическое, терапию радиоактивным йодом и супрессорную терапию (подавление синтеза тиреотропного гормона (ТТГ) в разных комбинациях) [3]. Примерно в 85 % случаев стандартная терапия оказывается эффективной, однако у небольшого процента пациентов развиваются отдаленные метастазы, не поглощающие радиоактивный йод, что квалифицируется как радио-йодрезистентный ДРЩЖ (РР ДРЩЖ) [4]. Пациенты с РР ДРЩЖ нуждаются в особых подходах к лечению.

Ленватиниб — это пероральный ингибитор киназ, мишенями которого являются рецепторы к фактору роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor (VEGF) receptors, VEGFR) 1, 2 и 3; рецепторы к фактору роста фибробластов 1, 2, 3 и 4; рецепторы к тромбоцитарному фактору роста α , протоонкоген *RET* и рецепторы к фактору роста стволовых клеток KIT [5–8]. Первичный анализ в рамках исследования III фазы по изучению эффективности ленватиниба (E7080) в лечении дифференцированного рака щитовидной железы (Study of (E7080) Lenvatinib in Differentiated Cancer of the Thyroid, SELECT) показал, что препарат значительно увеличивает выживаемость без прогрессирования (ВБП) по сравнению с плацебо (18,3 мес против 3,6 мес; отношение рисков (ОР) 0,21; 99 % доверительный интервал (ДИ) 0,14–0,31; $p < 0,001$) у пациентов с РР ДРЩЖ [9]. По результатам исследования SELECT ленватиниб был разрешен для монотерапии РР ДРЩЖ в США, Европе и Японии [10–12]. Более того, в 2017 г. в клиническом руководстве Общенациональной сети США по борьбе с раком (National Comprehensive Cancer Network clinical practice guidelines in oncology) терапия ленватинибом была выделена как предпочтительная при прогрессирующем или симптомном РР ДРЩЖ [13].

Несмотря на эффективность ленватиниба, пациенты, получавшие препарат в исследовании SELECT, чаще испытывали нежелательные явления, чем те, кто принимал плацебо; соответственно, прерывание терапии чаще требовалось пациентам группы ленватиниба, чем пациентам группы плацебо (82,4 % против 18,3 % соответственно) [9]. Токсичность препарата можно было контролировать путем изменения дозы, и выраженность большей части нежелательных явлений успешно снижалась до I степени либо они

нивелировались в течение нескольких дней после отмены препарата. Однако у некоторых пациентов серьезные нежелательные явления (например, протеинурия) не регрессировали даже в течение нескольких недель после отмены препарата, и было неясно, каким образом длительность прерывания лечения влияет на его эффективность.

Одна из проблем заключается в том, что при прерывании лечения существует риск возобновления роста опухоли. Это позволяет предположить, что длительная отмена может коррелировать с прогрессированием заболевания или снижением эффективности лечения. В соответствии с дизайном исследования SELECT из него исключались пациенты с прогрессированием заболевания по критериям RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, критерии оценки ответа при солидных опухолях). В связи с этим лечение таких пациентов было прекращено вне зависимости от фактической длительности отмены ленватиниба. Ниже мы описываем результаты ретроспективного анализа влияния прерывания терапии ленватинибом на ее эффективность в исследовании SELECT.

Материалы и методы

Пациенты и дизайн исследования. Дизайн исследования SELECT и критерии отбора пациентов подробно описаны в предшествующих публикациях [9]. Напомним кратко, что в это рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование III фазы были включены пациенты в возрасте 18 лет и старше, имевшие гистологически или цитологически подтвержденный диагноз ДРЩЖ с доказанной радио-йодрезистентностью и радиологическими признаками прогрессирования в течение предшествующих 13 мес, подтвержденными в результате двойной независимой экспертизы. Кроме того, к участию в исследовании допускались пациенты, прошедшие не более 1 курса терапии ингибиторами киназ (VEGF/VEGFR). Пациенты были распределены случайным образом по 2 группам в соотношении 2:1 и получали ленватиниб в дозе 24 мг/сут или плацебо в течение 28-дневного курса. Все процедуры проводились в соответствии с Хельсинкской декларацией и местным законодательством; протокол исследования был одобрен всеми соответствующими учреждениями, а пациенты подписали информированное согласие.

Лечение и оценка результатов. В исследовании SELECT пациенты принимали изучаемый препарат до начала прогрессирования заболевания (которое определялось по результатам двойной независимой экспертизы данных визуализации), до развития непереносимой токсичности или до отзыва пациентом информированного согласия [9]. Изменение дозы препарата требовалось в случае развития нежелательных явлений III степени тяжести или непереносимости

нежелательных явлений II степени тяжести: препарат отменялся до того момента, когда выраженность нежелательных явлений снижалась до I степени или они полностью нивелировались, далее терапия ленватинибом возобновлялась в меньшей дозе. Специальные протоколы лечения, описанные в других источниках, использовались при лечении артериальной гипертензии и протеинурии [14, 15]. Оценку опухоли по данным визуализации проводили независимые эксперты в соответствии с критериями RECIST (версии 1.1).

Статистический анализ. В данный ретроспективный анализ были включены только пациенты, получавшие ленватиниб в рамках исследования SELECT. Под прерыванием терапии подразумевалась отмена препарата по любой причине. Средняя продолжительность прерывания терапии в исследовании SELECT составила примерно 9 % от общей длительности лечения (медиана общей длительности лечения составила 13,8 мес). В соответствии с этим для достижения цели настоящего исследования пациенты, получавшие ленватиниб, были распределены по 2 группам в зависимости от продолжительности прерывания терапии (округленной до 10 %) относительно общей длительности терапии:

- 1) группа пациентов, у которых длительность прерывания терапии составила <10 % от общей длительности лечения;
- 2) группа пациентов, у которых длительность прерывания терапии составила ≥10 % от общей длительности лечения.

Анализ повторяли, используя различные срезы данных, определяемые на основании измерения абсолютной продолжительности прерывания терапии (максимальная продолжительность 1 эпизода отмены препарата у пациента). Срезы включали пациентов с максимальной длительностью прерывания терапии: 1) 0–14 дней, 2) 15–28 дней, 3) ≥29 дней. Срезы были определены таким образом ввиду того, что каждый курс лечения состоял из 28 дней, а визиты к врачу назначались на 1-й и 15-й день каждого курса.

В настоящем исследовании ВБП определялась как срок со дня рандомизации до даты подтверждения прогрессирования заболевания или смерти. ОР ленватиниба против плацебо для ВБП, а также 95 % и 99 % ДИ устанавливались с помощью модели пропорциональных рисков Кокса. Медиана и квартили для ВБП, а также доли выживших пациентов были рассчитаны методом Каплана–Майера и представлены в виде двустороннего 95 % ДИ для каждой группы пациентов. Частота ответа на терапию, клинического улучшения и достижения контроля над заболеванием сравнивалась с помощью двустороннего теста Кохрана–Мантеля–Хензеля с принятым уровнем статистической значимости 0,05. Влияние различных исходных характеристик на ВБП изучали, используя двусторонний многофакторный анализ, основанный на модели

пропорциональных рисков Кокса с установленным уровнем статистической значимости 0,05. Включенные демографические характеристики: группа исследования, возраст, пол, регион проживания, расовая принадлежность, индекс массы тела (ИМТ), оценка исходного состояния по шкале Восточной объединенной онкологической группы (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG). В многофакторном анализе не учитывались такие критерии, как гистологический тип опухоли, уровень ТТГ, наличие метастазов в кости и легкие, так как группы исследования были сопоставимы по данным характеристикам. Все расчеты выполнялись с использованием программного обеспечения SAS v. 9.3 (SAS Institute Inc, Кэри, Северная Каролина, США).

Результаты

Характеристики пациентов. У всех пациентов, получавших ленватиниб в исследовании SELECT ($n = 261$), терапия временно приостанавливалась. У 134 пациентов длительность прерывания терапии составила <10 % от общей продолжительности лечения (группа кратковременной отмены препарата). Медиана суммарной продолжительности прерывания терапии в этой группе составила 19 дней. У 127 пациентов длительность отмены составила ≥10 % (группа длительной отмены препарата). Медиана суммарной продолжительности прерывания терапии составила в этой группе 61 день. Исходные характеристики пациентов обеих групп представлены в табл. 1. В группе кратковременной отмены ленватиниба 36 пациентов до участия в настоящем исследовании получили по 1 курсу анти-VEGF-терапии, в группе длительной отмены ленватиниба – 30. Как и ожидалось, имелись некоторые различия между группами по исходным характеристикам, таким как возраст, оценка исходного состояния по шкале ECOG, пол, регион проживания, расовая принадлежность и ИМТ.

Частота различных характеристик (%) рассчитана относительно числа пациентов в каждой группе исследования.

Длительность прерывания терапии и ее корреляция с эффективностью терапии. Основной конечной точкой исследования SELECT была оценка ВБП [9]. Соответственно, для изучения влияния прерывания терапии ленватинибом на ее эффективность проведен сравнительный анализ ВБП в группах (рис. 1). На момент завершения сбора данных для проведения основного анализа (15 ноября 2013 г.) медиана продолжительности наблюдения в группе кратковременной отмены препарата (<10 %) составляла 16,9 мес (95 % ДИ 15,5–18,1 мес), а в группе длительной отмены (≥10 %) – 17,1 мес (95 % ДИ 15,9–19,0 мес) [9]. Медиана ВБП в группе кратковременной отмены ленватиниба на тот момент не была достигнута. Тем не менее

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов и лекарственная нагрузка в зависимости от длительности прерывания терапии леватинибом (относительно общей продолжительности лечения) в исследовании SELECT

Показатель	Пациенты, принимавшие леватиниб (<i>n</i> = 261)	
	Группа кратковременной отмены препарата (<10 %) (<i>n</i> = 134)	Группа длительной отмены препарата (≥10 %) (<i>n</i> = 127)
Медиана возраста, лет (интервал)	61,5 (27–83)	65,0 (39–89)
Возрастные группы, <i>n</i> (%)		
≤65 лет	90 (67,2)	65 (51,2)
>65 лет	44 (32,8)	62 (48,8)
Пол, <i>n</i> (%)		
мужчины	68 (50,7)	57 (44,9)
женщины	66 (49,3)	70 (55,1)
Регион, <i>n</i> (%)		
Европа	74 (55,2)	57 (44,9)
Северная Америка	39 (29,1)	38 (29,9)
прочие	21 (15,7)	32 (25,2)
Расовая принадлежность, <i>n</i> (%)		
европеоиды	115 (85,8)	93 (73,2)
негроиды	3 (2,2)	1 (0,8)
монголоиды	14 (10,4)	32 (25,2)
японцы	9 (6,7)	21 (16,5)
другие монголоиды	5 (3,7)	11 (8,7)
аборигены Гавайского архипелага	0	1 (0,8)
прочие	2 (1,5)	0
Уровень ТТГ, <i>n</i> (%)		
≤0,5 мкМЕ/мл	116 (86,6)	110 (86,6)
>0,5–2,0 мкМЕ/мл	12 (9,0)	13 (10,2)
>2,0–5,5 мкМЕ/мл	6 (4,5)	4 (3,1)
Средний ИМТ, <i>M</i> ± <i>SD</i> (min–max), кг/м ²	27,7 ± 5,6 (17,4–47,6)	26,8 ± 6,7 (15,3–58,8)
ИМТ, <i>n</i> (%)		
<25 кг/м ²	48 (35,8)	58 (45,7)
25–30 кг/м ²	43 (32,1)	36 (28,3)
≥30 кг/м ²	43 (32,1)	33 (26,0)
Средняя масса тела, кг (интервал)	75 (42–155)	69 (33–136)
Рост, <i>n</i>	131	124
Медиана роста, см (интервал)	168 (146–193)	164 (138–191)
Статус по шкале ECOG, <i>n</i> (%)		
0 баллов	86 (64,2)	58 (45,7)
1 балл	45 (33,6)	59 (46,5)
2 балла	3 (2,2)	9 (7,1)
3 балла	0	1 (0,8)
Количество курсов терапии ингибиторами тирозинкиназ (VEGF) в анамнезе, <i>n</i> (%)		
0	98 (73,1)	97 (76,4)
1	36 (26,9)	30 (23,6)
Гистологический тип, <i>n</i> (%)		
папиллярный	60 (44,8)	72 (56,7)
недифференцированный	13 (9,7)	15 (11,8)
фолликулярный, не гюртлеклеточный	31 (23,1)	22 (17,3)
гюртлеклеточный	30 (22,4)	18 (14,2)

Окончание табл. 1

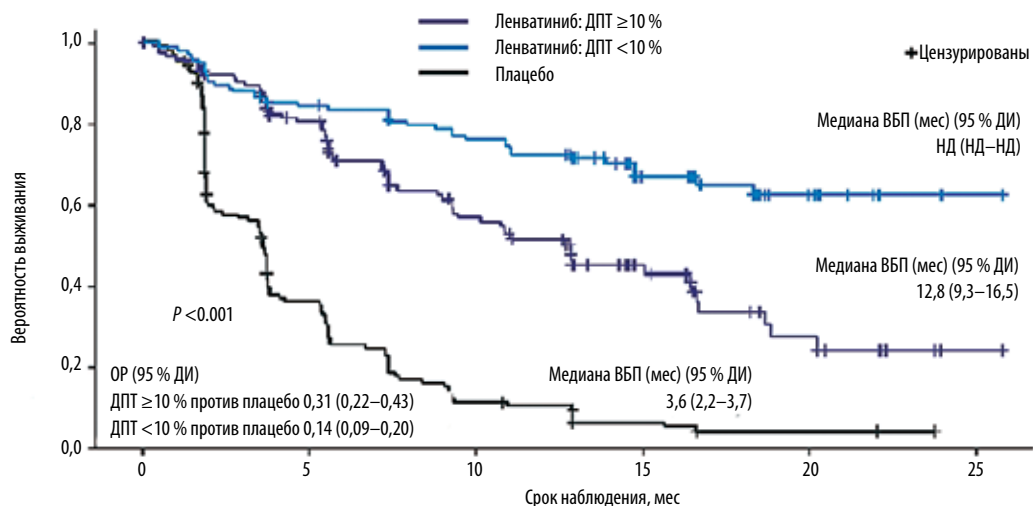
Показатель	Пациенты, принимавшие ленватиниб (n = 261)	
	Группа кратковременной отмены препарата (<10 %) (n = 134)	Группа длительной отмены препарата (≥10 %) (n = 127)
Метаастазы, n (%)		
в костях	52 (39)	52 (41)
в легких	119 (89)	107 (84)
Медиана интенсивности дозы, мг/сут/чел. (интервал)	20,1 (6–25)	14,6 (6–24)

Примечание. ИМТ – индекс массы тела, ECOG – Восточная объединенная онкологическая группа (Eastern Cooperative Oncology Group), SELECT – исследование III фазы по изучению эффективности ленватиниба (E7080) в лечении дифференцированного рака щитовидной железы (Study of (E7080) Lenvatinib in Differentiated Cancer of the Thyroid), VEGF – фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor).

в сравнении с плацебо ОР для этой группы составило 0,14 (95 % ДИ 0,09–0,20). Медиана ВБП в группе длительной отмены ленватиниба, напротив, была достигнута и составила 12,8 мес (95 % ДИ 9,3–16,5 мес), а ОР в сравнении с плацебо было равно 0,31 (95 % ДИ 0,22–0,43).

Для оценки возможного влияния исходных характеристик пациентов на ВБП был проведен многофакторный анализ (табл. 2). Из всех изученных переменных (длительность прерывания терапии, возраст, пол, регион проживания, расовая принадлежность, ИМТ и оценка исходного состояния по шкале ECOG) только длительность и оценка по шкале ECOG оказывали статистически значимое влияние на ВБП.

Взаимосвязь между длительностью отмены ленватиниба и ВБП была также изучена путем стратификации пациентов в соответствии с максимальной длительностью 1 эпизода прерывания терапии (см. приложение, рис. S1, S2, табл. S1). Другие положительные эффекты, включая наилучший общий ответ, частоту достижения контроля над заболеванием и частоту клинического улучшения, мы также сравнили в группах и отразили в табл. 3. В группе кратковременной отмены ленватиниба продемонстрировано увеличение частоты объективного ответа (76,1 %) по сравнению с группой длительной отмены (52,8 %). Данное различие было в основном обусловлено достижением частичного ответа на терапию ленватинибом в группе



Группа	Количество пациентов в группе риска													
	127	106	88	70	59	52	45	27	21	13	9	6	1	0
Группа ДПТ ≥ 10 %	127	106	88	70	59	52	45	27	21	13	9	6	1	0
Группа ДПТ < 10 %	134	119	110	106	100	96	91	65	45	31	15	5	2	0
Плацебо	131	71	43	29	19	13	11	5	4	2	2	2	0	0

Рис. 1. Оценка выживаемости без прогрессирования (ВБП) методом Каплана–Майера. ДИ – доверительный интервал, ДПТ – длительность прерывания терапии ленватинибом (относительно общей продолжительности лечения), НД – не достигнута

Таблица 2. Многофакторный анализ показателей пациентов, получавших лenvатиниб в рамках исследования SELECT

Показатель	Категория	Отношение рисков ВВП	95 % доверительный интервал	Значение <i>p</i>
Длительность прерывания терапии	<10 % против ≥10 %*	0,467	0,307–0,712	0,0004
Возраст	≤65 лет против >65 лет	0,895	0,606–1,323	0,5781
Пол	Женщины против мужчин	0,780	0,529–1,150	0,2095
Регион	Европа против Северной Америки	1,381	0,868–2,197	0,3453
	Прочие против Северной Америки	0,931	0,366–2,370	
Расовая принадлежность	Не европеоиды против европеоидов	1,081	0,430–2,717	0,8684
Индекс массы тела	<25 кг/м ² против ≥30 кг/м ²	1,321	0,809–2,156	0,5054
	25–30 кг/м ² против ≥30 кг/м ²	1,084	0,637–1,844	
Оценка по шкале ECOG	0 против ≥ 1	0,552	0,371–0,821	0,0034

Примечание. ECOG – Восточная объединенная онкологическая группа (Eastern Cooperative Oncology Group), SELECT – исследование III фазы по изучению эффективности лenvатиниба (E7080) в лечении дифференцированного рака щитовидной железы (Study of (E7080) Lenvatinib in Differentiated Cancer of the Thyroid).

*От общей длительности лечения.

Таблица 3. Обобщенные данные в отношении ответа опухоли на лечение

Показатель	Пациенты, получавшие лenvатиниб (<i>n</i> = 261)	
	Группа кратковременной отмены препарата (<10 %)* (<i>n</i> = 134)	Группа длительной отмены препарата (≥10 %)* (<i>n</i> = 127)
Наилучший общий ответ, <i>n</i> (%):		
полный ответ	4 (3,0)	0
частичный ответ	98 (73,1)	67 (52,8)
стабилизация заболевания	16 (11,9)	44 (34,6)
стойкая стабилизация заболевания	12 (9,0)	28 (22,0)
прогрессирование заболевания	10 (7,5)	8 (6,3)
не оценивалось	1 (0,7)	0
неизвестно	5 (3,7)	8 (6,3)
Частота объективного ответа, <i>n</i> (%)	102 (76,1)	67 (52,8)
95 % ДИ	68,9–83,3	44,1–61,4
Частота достижения контроля над заболеванием, <i>n</i> (%)	118 (88,1)	111 (87,4)
95 % ДИ	82,6–93,5	81,6–93,2
Частота клинического улучшения, <i>n</i> (%)	114 (85,1)	95 (74,8)
95 % ДИ	79,0–91,1	67,3–82,4

Примечание. Стабилизация заболевания должна продолжаться не менее 7 нед после распределения на группы.

Стойкая стабилизация заболевания должна продолжаться не менее 23 нед после распределения на группы.

Объективный ответ = полный ответ + частичный ответ.

Контроль над заболеванием = полный ответ + частичный ответ + стабилизация заболевания.

Клиническое улучшение = полный ответ + частичный ответ + стойкая стабилизация заболевания.

*От общей длительности лечения.

кратковременной отмены (73,1 % пациентов против 52,8 % – в группе длительной отмены).

Безопасность. Описание назначения препарата и лекарственной нагрузки в зависимости от деления

на группы по длительности прерывания лечения представлено в табл. 4. Медиана дозы лenvатиниба в группе кратковременной отмены препарата составила 20,1 мг/сут/чел, или 83,8 % от дозы, запланированной

Таблица 4. Оценка назначения препарата и лекарственной нагрузки

Показатель	Пациенты, принимавшие ленватиниб (n = 261)	
	Группа кратковременной отмены препарата (<10 %)* (n = 134)	Группа длительной отмены препарата (≥10 %)* (n = 127)
Лекарственная нагрузка мг/сут/чел: среднее значение (стандартное отклонение) медиана (интервал) первый квартиль, третий квартиль	19,1 (4,25) 20,1 (6–25) 16,0, 23,1	15,2 (5,07) 14,6 (6–24) 11,0, 18,2
Полученная доза относительно запланированной в начале исследования, %: среднее значение (стандартное отклонение) медиана (интервал) первый квартиль, третий квартиль	79,5 (17,69) 83,8 (27–106) 66,5, 96,3	63,2 (21,12) 60,9 (24–100) 46,0, 75,7
≤60	19 (14,2)	61 (48,0)
60–70	27 (20,1)	26 (20,5)
70–80	17 (12,7)	11 (8,7)
80–90	21 (15,7)	10 (7,9)
90–100	49 (36,6)	19 (15,0)
≥100	1 (0,7)	0

Примечание. Частота различных характеристик (%) рассчитана относительно числа пациентов в каждой группе исследования.

*От общей длительности лечения.

в начале исследования. В группе продолжительной отмены медиана дозы была равна 14,6 мг/сут/чел, или 60,9 % от запланированной.

Нежелательные явления, связанные с лечением, представлены в табл. 5. Несмотря на то что практически у всех пациентов из обеих групп зарегистрировано возникновение хотя бы одного нежелательного эффекта, у пациентов группы длительной отмены препарата реже наблюдались диарея и снижение массы тела, но чаще – снижение аппетита, утомляемость, ладонно-подошвенная эритродизестезия, протеинурия и запоры по сравнению с пациентами группы кратковременной отмены ленватиниба. Нежелательные явления, приводившие к снижению дозы препарата или его временной отмене, представлены в приложении (табл. S2). Как и ожидалось, в группе продолжительной отмены ленватиниба пациенты чаще отмечали возникновение нежелательных явлений, связанных с лечением (95,3 % против 83,6 % в группе кратковременной отмены), что являлось причиной снижения дозы или прерывания терапии.

Обсуждение

В исследовании SELECT лечение ленватинибом статистически значимо увеличивало ВБП и другие показатели эффективности терапии у пациентов с РР ДРЖЩ в сравнении с плацебо [9]. Однако практически все пациенты, получавшие ленватиниб, отмечали развитие нежелательных явлений, связанных с лечением, часто в самом начале терапии [14]. В связи с этим

многие пациенты, принимавшие ленватиниб (82,4 %), были вынуждены делать перерывы в лечении, что, в свою очередь, снижало лекарственную нагрузку до 17,2 мг/сут/чел вместо запланированной 24 мг/сут [9].

В настоящем отчете мы проводим ретроспективный анализ данных исследования SELECT с целью оценки того, насколько прерывание терапии ленватинибом влияет на ее общую эффективность. Результаты нашего исследования показывают, что длительная отмена препарата уменьшает пользу, получаемую пациентом от лечения ленватинибом. В группе кратковременной отмены (у пациентов с продолжительностью отмены <10 % в сравнении с общей продолжительностью лечения) польза от приема ленватиниба (ВБП в сравнении с таковой при приеме плацебо) была выше, чем в группе длительной отмены (≥10 % в сравнении с общей длительностью лечения). В группе кратковременной отмены ленватиниба также зарегистрированы более высокая частота объективного ответа и частота клинического улучшения в сравнении с группой длительной отмены. При этом важно, что прием ленватиниба увеличивал ВБП и частоту объективного ответа в сравнении с плацебо вне зависимости от длительности прерывания терапии. Таким образом, результаты нашего анализа подчеркивают важность тщательного контроля нежелательных явлений, их раннего выявления, а также своевременного управления токсичностью ленватиниба для того, чтобы свести к минимуму необходимость прерывать терапию (приводит

Таблица 5. Нежелательные явления, связанные с лечением и проявившиеся не менее чем у 15 % пациентов обеих групп

Нежелательное явление	Пациенты, принимавшие левватиниб (n = 261)	
	Группа кратковременной отмены препарата (<10 %)* (n = 134)	Группа длительной отмены препарата (≥10 %)* (n = 127)
Общее число пациентов с нежелательными явлениями	134 (100,0)	126 (99,2)
Артериальная гипертензия	93 (69,4)	88 (69,3)
Диарея	99 (73,9)	74 (58,3)
Снижение аппетита	60 (44,8)	79 (62,2)
Снижение массы тела	76 (56,7)	56 (44,1)
Тошнота	59 (44,0)	62 (48,8)
Утомляемость	50 (37,3)	60 (47,2)
Головная боль	52 (38,8)	48 (37,8)
Стоматит	45 (33,6)	48 (37,8)
Рвота	49 (36,6)	43 (33,9)
Ладонно-подошвенная эритродизестезия	36 (26,9)	48 (37,8)
Протеинурия	31 (23,1)	53 (41,7)
Дисфония	41 (30,6)	41 (32,3)
Запор	31 (23,1)	43 (33,9)
Артралгия	36 (26,9)	30 (23,6)
Слабость	31 (23,1)	34 (26,8)
Кашель	37 (27,6)	21 (16,5)
Миалгия	21 (15,7)	28 (22,0)
Периферические отеки	22 (16,4)	27 (21,3)
Сыпь	21 (15,7)	27 (21,3)
Расстройство вкуса	23 (17,2)	23 (18,1)
Боли в спине	23 (17,2)	22 (17,3)
Сухость во рту	18 (13,4)	26 (20,5)
Боли в животе	26 (19,4)	16 (12,6)
Боли в костях и мышцах	17 (12,7)	25 (19,7)
Боли в эпигастрии	23 (17,2)	17 (13,4)
Боли в конечностях	25 (18,7)	15 (11,8)
Расстройства сна	16 (11,9)	23 (18,1)
Одышка	15 (11,2)	24 (18,9)
Боли в горле	17 (12,7)	19 (15,0)
Лихорадка	15 (11,2)	20 (15,7)
Гипокальциемия	11 (8,2)	23 (18,1)
Бессонница	8 (6,0)	21 (16,5)

События в таблице расположены в порядке убывания частоты выявления среди всех пациентов.

*От общей длительности лечения.

к уменьшению общей дозы препарата на курс терапии) и, следовательно, иметь возможность получить максимальную выгоду от применения ленватиниба.

У проведенного анализа есть ряд ограничений. Во-первых, ретроспективный анализ учитывает данные о событиях, произошедших после рандомизации. Следовательно, имеются некоторые различия между пациентами групп исследования, поскольку они были сформированы без рандомизации, что несколько уменьшает весомость наших выводов. Тем не менее в ходе многофакторного анализа установлено, что и длительность отмены применения ленватиниба (<10 % или ≥10 %), и оценка по шкале ECOG остаются статистически значимо связанными с ВВП, даже после поправки на характеристики пациентов. Во-вторых, существует ряд технических ограничений анализа возможной взаимосвязи между прерыванием терапии ленватинибом и прогрессированием заболевания: согласно дизайну исследования оценка эффективности проводилась каждые 8 нед, в то время как отмена препарата могла быть проведена исследователем в любой момент. Кроме того, в исследовании не учитывался такой показатель, как общая выживаемость, поэтому невозможно установить, влияют ли на данный показатель перерывы в приеме ленватиниба. Таким образом, было принято решение сосредоточиться на эффективности терапии ленватинибом без учета других факторов, способных повлиять на результат противоопухолевого лечения, проведенного после завершения нашего исследования. Наконец, в нашем исследовании принимался во внимание только факт полной отмены препарата и не учитывалось снижение

дозы, чтобы избежать анализа этих взаимосвязанных событий, произошедших после рандомизации. Однако вопрос о влиянии дозы ленватиниба исследуется в настоящее время в другом клиническом исследовании, где сравниваются 2 стартовые дозы препарата – 18 и 24 мг, назначаемые пациентам с РР ДРЩЖ [16].

Прерывание терапии препаратом может привести к прогрессированию заболевания у некоторых пациентов. Важно отметить, что этот конкретный вариант прогрессирования, скорее всего, не обусловлен резистентностью к ленватинибу. Хотя в исследовании SELECT не было возможности продолжить терапию после прогрессии, некоторые пациенты с прогрессированием заболевания во время прерывания терапии, возможно, могли бы получить пользу от ее возобновления после исчезновения нежелательных явлений, как было установлено в недавнем исследовании с участием пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком [17].

Заключение

Настоящий ретроспективный анализ данных исследования SELECT демонстрирует, что длительная отмена ленватиниба влияет на эффективность лечения пациентов с РР ДРЩЖ, однако даже в этом случае препарат оказывается существенно эффективнее плацебо. Адекватное, превентивное и гибкое управление токсичностью при приеме препарата крайне важно для того, чтобы минимизировать длительность перерывов при лечении ленватинибом и иметь возможность получить максимальный положительный эффект у пациентов с РР ДРЩЖ.

Конфликт интересов

M. Tahara: вознаграждение от компаний Bayer, Bristol-Myers Squibb, Eisai, Merck Serono и Takeda; консультант или наблюдатель для компаний Bayer, Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, MSD, Ono Pharmaceutical и Pfizer; гранты на проведение исследований от AstraZeneca, Bayer, Boehringer-Ingelheim, Eisai, Merck Sharp & Dohme, NanoCarrier, Novartis, Ono Pharmaceutical и Pfizer.

M. Brose: вознаграждение от компаний Bayer; консультант или наблюдатель для компаний AstraZeneca, Bayer, Blueprint Medicines, Bristol-Myers Squibb, Eisai, Genzyme, Loxo и Novartis; гранты на проведение исследований от Bayer, Blueprint Medicines, Eisai, Exelixis, Loxo, Novartis и Roche/Genentech.

L. Wirth: консультант или наблюдатель для компаний Amgen, Blueprint Medicines, Eisai, Loxo, Merck и Novartis.

A. Gianoukakis: консультант или наблюдатель для компаний Eisai; гранты на проведение исследований от AstraZeneca, Eisai и Roche.

T. Suzuki, H. Miyagishi и K. Fujino: сотрудники Eisai Co., Ltd., Япония.

C. Dutcus: сотрудник Eisai, Inc., США.

Предшествующие публикации. Эта статья была ранее представлена в виде постерного доклада на ежегодном конгрессе Европейского общества специалистов по лекарственной терапии злокачественных опухолей (8–12 сентября 2017 г.).

Финансирование. Настоящее исследование поддержано Eisai Inc. Eisai Inc. осуществляла финансовую поддержку исследования и принимала участие в разработке дизайна исследования, сборе данных, анализе и их интерпретации. Eisai Inc. участвовала в оказании финансовой поддержки, предоставленной Oxford PharmaGenesis Inc. (США) исследователям, занимавшимся написанием статьи. Данная статья выпущена при финансовой поддержке ООО «Эйсай».

Благодарность. Авторы благодарят Nicolas Batty за его вклад в проведение данного анализа.

Приложение А. Дополнительные данные

Дополнительные данные к этой статье можно найти в сети Интернет по адресу <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.10.002>.

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

1. American Cancer Society. Cancer facts & figures. 2017. <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-factsfigures/cancer-facts-figures-2017.html>. [accessed 20 March 2018].
2. Ferlay J., Soerjomataram I., Ervik M. et al. GLOBOCAN 2012: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012; v1.0. IARC CancerBase No. 11, <http://publications.iarc.fr/Databases/Iarc-Cancerbases/Globocan-2012-Estimated-Cancer-Incidence-Mortality-And-Prevalence-Worldwide-In-2012-V1-0-2012> [accessed 20 March 2018].
3. Grande E., Diez J.J., Zafon C., Capdevila J. Thyroid cancer: molecular aspects and new therapeutic strategies. *J Thyroid Res* 2012;2012:847108.
4. Busaidy N.L., Cabanillas M.E. Differentiated thyroid cancer: management of patients with radioiodine nonresponsive disease. *J Thyroid Res* 2012;2012:618985.
5. Matsui J., Yamamoto Y., Funahashi Y. et al. E7080, a novel inhibitor that targets multiple kinases, has potent antitumor activities against stem cell factor producing human small cell lung cancer H146, based on angiogenesis inhibition. *Int J Canc* 2008;122:664–71.
6. Okamoto K., Kodama K., Takase K. et al. Antitumor activities of the targeted multi-tyrosine kinase inhibitor lenvatinib (E7080) against RET gene fusion-driven tumor models. *Cancer Lett* 2013;340:97–103.
7. Tohyama O., Matsui J., Kodama K. et al. Antitumor activity of lenvatinib (e7080): an angiogenesis inhibitor that targets multiple receptor tyrosine kinases in preclinical human thyroid cancer models. *J Thyroid Res* 2014;2014:638747.
8. Yamamoto Y., Matsui J., Matsushima T. et al. Lenvatinib, an angiogenesis inhibitor targeting VEGFR/FGFR, shows broad antitumor activity in human tumor xenograft models associated with microvessel density and pericyte coverage. *Vasc Cell* 2014;6:18.
9. Schlumberger M., Tahara M., Wirth L.J. et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med* 2015;372:621–30.
10. Lenvima (lenvatinib) capsules, for oral use [package insert]. Woodcliff Lake, NJ: Eisai Inc., 2017.
11. Lenvima [summary of product characteristics]. Hertfordshire, UK: Eisai Europe Limited.
12. Eisai Co, Ltd. Eisai receives approval in Japan for anticancer agent Lenvima (lenvatinib mesylate) as treatment for unresectable thyroid cancer [press release]. Published March 26, 2015, <https://www.eisai.com/news/enews-201520pdf.pdf> [accessed 20 March 2018].
13. National comprehensive cancer Network clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Thyroid carcinoma. 2017. Version 2, https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf. [accessed 20 March 2018].
14. Haddad R.I., Schlumberger M., Wirth L.J. et al. Incidence and timing of common adverse events in lenvatinib-treated patients from the SELECT trial and their association with survival outcomes. *Endocrine* 2017;56:121–8.
15. Wirth L.J., Tahara M., Robinson B. et al. Treatment-emergent hypertension and efficacy in the phase 3 study of (E7080) lenvatinib in differentiated cancer of the thyroid (SELECT) [abstract]. *Ann Oncol* 2014;25(Suppl 4).IV353-1354. Abstract 1030P.
16. ClinicalTrials.gov. A phase 2 trial of lenvatinib (E7080) in subjects with iodine-131 refractory differentiated thyroid cancer to evaluate whether an oral starting dose of 18 mg daily will provide comparable efficacy to a 24 mg starting dose, but have a better safety profile, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02702388> [accessed 20 March 2018].
17. Ornstein M.C., Wood L.S., Elson P. et al. A phase II study of intermittent sunitinib in previously untreated patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2017;35:1764–9.

Приложение

Дополнительные результаты. В ходе оценки влияния длительности прерывания терапии леватинибом на ВВП в подгруппах пациентов, выделенных в зависимости от максимальной продолжительности 1 эпизода отмены препарата (рис. S1), различия между подгруппами первоначально не были обнаружены. Допускаем, что результаты исследования могли быть искажены вследствие исключения пациентов с ранним прогрессированием заболевания (в течение 8 нед с момента начала исследования или при первой же оценке опухоли). Очевидно, доля этих пациентов была непропорционально велика (23 из 95 человек) в подгруппе наименьшей продолжительности отмены препарата (<14 дней). Чтобы сделать поправку на это, анализ был повторен с включением только

тех пациентов, у которых достигнут контроль над заболеванием (полный или частичный ответ или стабилизация заболевания на срок ≥ 7 нед) как наилучший общий ответ (рис. S2). По результатам данного анализа медиана ВВП в подгруппе наименьшей длительности отмены не была достигнута, а в подгруппе с длительностью отмены 15–28 дней составила 20 мес (95 % ДИ 16,4 – не оценивалась), в подгруппе с длительностью отмены ≥ 29 дней – 16,6 мес (95 % ДИ 9,3 – не оценивалась), что отражает тенденцию, выявленную при исходном распределении пациентов по 2 группам. Отметим, что в данном ретроспективном анализе возраст и оценка по шкале ECOG также не были сопоставимыми в группах, что может быть потенциальным негативным фактором для проведения анализа (табл. S1).

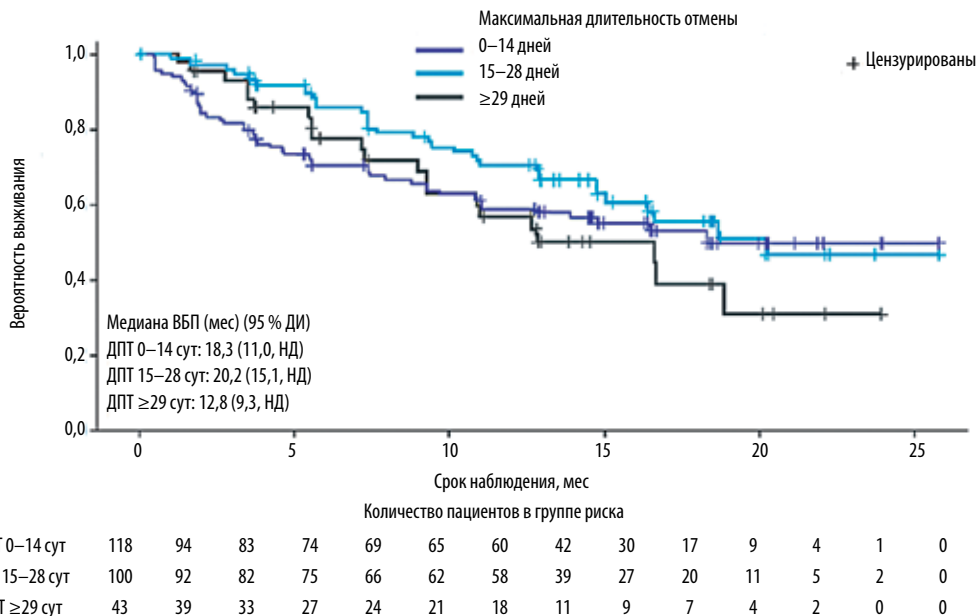


Рис. S1. Оценка выживаемости без прогрессирования (ВБП) методом Каплана–Майера в зависимости от максимальной длительности 1 эпизода отмены ленватиниба у всех пациентов, принимавших ленватиниб. ДИ – доверительный интервал, ДПТ – длительность прерывания терапии ленватинибом (относительно общей продолжительности лечения), НД – не достигнута

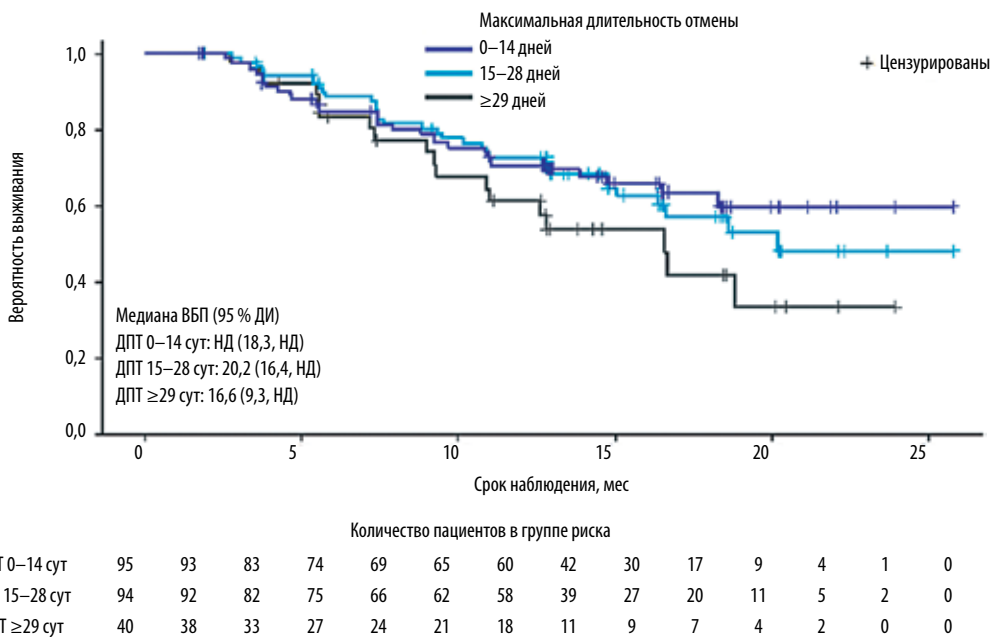


Рис. S2. Оценка выживаемости без прогрессирования (ВБП) методом Каплана–Майера в зависимости от максимальной длительности 1 эпизода отмены ленватиниба у пациентов, у которых достигнут контроль над заболеванием (полный или частичный ответ или стабилизация заболевания в течение 7 нед). ДИ – доверительный интервал, ДПТ – длительность прерывания терапии ленватинибом (относительно общей продолжительности лечения), НД – не достигнута. Из этого анализа исключены 23 пациента группы с ДПТ 0–14 дней, 6 пациентов группы с ДПТ 15–28 дней и 3 пациента группы с ДПТ ≥29 дней

Таблица S1. Демографические и исходные характеристики пациентов, у которых достигнут контроль над заболеванием, в зависимости от максимальной длительности 1 эпизода отмены

Показатель	Пациенты с ДПТ 0–14 дней (n = 95)	Пациенты с ДПТ 15–28 дней (n = 94)	Пациенты с ДПТ ≥29 дней (n = 40)	Все пациенты (n = 229)
Медиана возраста, лет (интервал)	63,0 (33,0–83,0)	63,0 (30,0–89,0)	65,0 (39,0–85,0)	63,0 (30,0–89,0)
Возраст, n (%)				
≤65 лет	58 (61,1)	59 (62,8)	21 (52,5)	138 (60,3)
>65 лет	37 (38,9)	35 (37,2)	19 (47,5)	91 (39,7)
Пол, n (%)				
мужчины	46 (48,4)	43 (45,7)	19 (47,5)	108 (47,2)
женщины	49 (51,6)	51 (54,3)	21 (52,5)	121 (52,8)
Регион, n (%)				
Европа	46 (48,4)	48 (51,1)	17 (42,5)	111 (48,5)
Северная Америка	32 (33,7)	27 (28,7)	14 (35,0)	73 (31,9)
прочие*	17 (17,9)	19 (20,2)	9 (22,5)	45 (19,7)
Расовая принадлежность, n (%)				
европеоиды	80 (84,2)	73 (77,7)	29 (72,5)	182 (79,5)
негроиды	0	3 (3,2)	1 (2,5)	4 (1,7)
монголоиды	13 (13,7)	18 (19,1)	10 (25,0)	41 (17,9)
японцы	11 (11,6)	12 (12,8)	4 (10,0)	27 (11,8)
другие монголоиды	2 (2,1)	6 (6,4)	6 (15,0)	14 (6,1)
прочие	2 (2,1)	0	0	2 (0,9)
Уровень тиреотропного гормона, n (%)				
≤0,5 мкМЕ/мл	81 (85,3)	84 (89,4)	36 (90,0)	201 (87,8)
>0,5–2,0 мкМЕ/мл	10 (10,5)	9 (9,6)	2 (5,0)	21 (9,2)
>2,0–5,5 мкМЕ/мл	4 (4,2)	1 (1,1)	2 (5,0)	7 (3,1)
Медиана массы тела, кг (интервал)	74,6 (42,3–123,9)	74,8 (41,6–154,7)	71,3 (32,6–123,0)	74,0 (32,6–154,7)
Рост, n	93	91	39	223
Медиана роста, см (интервал)	167,0 (144,0–193,0)	166,0 (144,0–190,5)	164,6 (138,0–187,0)	166,0 (138,0–193,0)
Оценка по шкале ECOG, n (%)				
0 баллов	62 (65,3)	55 (58,5)	17 (42,5)	134 (58,5)
1 балл	30 (31,6)	33 (35,1)	22 (55,0)	85 (37,1)
2 балла	3 (3,2)	5 (5,3)	1 (2,5)	9 (3,9)
3 балла	0	1 (1,1)	0	1 (0,4)
Количество курсов терапии ингибиторами тирозинкиназ (VEGF) в анамнезе, n (%)				
0	71 (74,7)	73 (77,7)	28 (70,0)	172 (75,1)
1	24 (25,3)	21 (22,3)	12 (30,0)	57 (24,9)

Примечание. ДПТ – длительность прерывания терапии, ECOG – Восточная объединенная онкологическая группа (Eastern Cooperative Oncology Group), SELECT – исследование III фазы по изучению эффективности ленаватиниба (E7080) в лечении дифференцированного рака щитовидной железы (Study of (E7080) Lenvatinib in Differentiated Cancer of the Thyroid), VEGF – фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor).

*Прочие включают Бразилию, Чили, Японию, Южную Корею, Россию и Таиланд. Частота различных характеристик (%) рассчитана относительно числа пациентов в каждой подгруппе, выделенной в зависимости от ДПТ.

Таблица S2. Нежелательные явления, которые ассоциированы с лечением и привели к снижению дозы или прерыванию терапии у 10 % и более пациентов в обеих группах

Симптом	Пациенты, принимавшие леватиноб ($n = 261$)	
	Группа кратковременной отмены препарата (<10 %)* ($n = 134$)	Группа длительной отмены препарата (≥ 10 %)* ($n = 127$)
Общее число пациентов с нежелательными явлениями	112 (83,6)	121 (95,3)
Диарея	32 (23,9)	27 (21,3)
Гипертензия	22 (16,4)	30 (23,6)
Протеинурия	15 (11,2)	34 (26,8)
Снижение аппетита	13 (9,7)	34 (26,8)
Тошнота	20 (14,9)	16 (12,6)
Снижение массы тела	20 (14,9)	15 (11,8)
Ладонно-подошвенная эритродизестезия	15 (11,2)	17 (13,4)
Слабость	10 (7,5)	16 (12,6)
Утомляемость	5 (3,7)	19 (15,0)
Рвота	8 (6,0)	13 (10,2)

*От общей длительности лечения.

Лечение токсических побочных эффектов у пациентов с распространенным медуллярным раком щитовидной железы¹

M.S. Brose¹, K.C. Bible², L.Q.M. Chow³, J. Gilbert⁴, C. Grande¹, F. Worden⁵, R. Haddad⁶

¹Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery and the Abramson Cancer Center, University of Pennsylvania, United States;

²Mayo Clinic-Rochester, United States;

³University of Washington, United States;

⁴Vanderbilt University, United States;

⁵University of Michigan, United States;

⁶Dana-Farber Cancer Institute, United States

Контакты: Robert Haddad robert_haddad@dfci.harvard.edu

Большой прогресс в лечении распространенного медуллярного рака щитовидной железы за последние 5 лет достигнут благодаря одобрению 2 препаратов — вандетаниба и кабозантиниба. Действие этих ингибиторов протеинкиназ во многом совпадает и направлено на различные мишени, участвующие в патогенезе медуллярного рака щитовидной железы. Оба препарата имеют достаточно широкий ряд токсических побочных эффектов, таких как артериальная гипертензия, кровотечения, перфорация кишечника, диарея и другие нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта, поражения кожи и гипотиреоз. Кроме того, вандетаниб может вызывать удлинение интервала QT из-за взаимодействия с калиевыми ионными каналами клеток миокарда, а кабозантиниб — ладонно-подошвенный синдром. Связанные с лечением токсические эффекты возникают достаточно часто, могут быть очень тяжелыми и даже опасными для жизни. Следовательно, пациенты, получающие эти препараты в течение длительного времени, имеют весьма высокий риск развития побочных эффектов. В данной статье даны практические рекомендации по лечению побочных эффектов применения вандетаниба и кабозантиниба. Рекомендуемый нами подход основан на раннем выявлении побочных эффектов и их своевременном лечении на фоне прерывания терапии ингибиторами протеинкиназ или снижения их дозы, чтобы обеспечить как можно более длительное применение максимально допустимой для конкретного пациента дозы препарата и предотвратить ухудшение качества его жизни. На сегодняшний день отсутствуют рекомендации по выбору очередности применения вандетаниба и кабозантиниба, однако большинство пациентов получают оба эти препарата. Выбор терапии 1-й линии следует проводить в индивидуальном порядке после тщательной оценки потенциальных рисков и пользы. Часто этот выбор зависит от предпочтений врача и особенностей пациента, например наличия сопутствующих заболеваний. Поскольку многие специалисты могут быть незнакомы с тонкостями применения таких препаратов, как вандетаниб и кабозантиниб, мы рекомендуем проводить лечение пациентов с медуллярным раком щитовидной железы под контролем опытного, хорошо осведомленного специалиста, а также мультидисциплинарной бригады врачей.

Ключевые слова: кабозантиниб, медуллярный, метастатический, мультикиназный, CAPRELSA Risk Evaluation and Mitigation Strategy, вандетаниб

Для цитирования: Brose M.S., Bible K.C., Chow L.Q.M. et al. Лечение токсических побочных эффектов у пациентов с распространенным медуллярным раком щитовидной железы. Опухоли головы и шеи 2019;9(1):51–67.

DOI: 10.17650/2222-1468-2019-9-1-51-67

Введение

Медуллярный рак щитовидной железы (МРЩЖ) — редкая нейроэндокринная опухоль, которая развивается из парафолликулярных клеток (С-клеток) щитовидной железы, продуцирующих кальцитонин [1, 2]. Уровень кальцитонина >1000 пг/мл, как правило, свидетельствует о наличии прогрессирующего заболевания с отдаленными метастазами (в печени, легких, костях, лимфатических узлах и головном мозге) [1–3]. Точные

данные о распространенности МРЩЖ до сих пор отсутствуют вследствие его редкости, однако известно, что заболеваемость составляет примерно 0,2 случая на 100 тыс. человек [4]. Поскольку приблизительно в 20 % случаев МРЩЖ ассоциирован с синдромом множественной эндокринной неоплазии, всем пациентам с МРЩЖ рекомендовано пройти скрининг на наличие герминативных мутаций протоонкогена *RET*, произошедших в ходе трансфекции [5]. При ранних

¹ Публикуется на русском языке с разрешения авторов. Оригинал: Brose M.S., Bible K.C., Chow L.Q.M. et al. Management of treatment-related toxicities in advanced medullary thyroid cancer. Cancer Treat Rev 2018;66:64–73. DOI: 10.1016/j.ctrv.2018.04.007.

стадиях заболевания (I–III) 5-летняя выживаемость превышает 90 %, но в случае распространенного МРЩЖ составляет <30 % [1]. На ранних стадиях МРЩЖ поддается хирургическому лечению, в то время как на поздних стадиях опухоль в основном неоперабельна и резистентна ко всем доступным на сегодня методам лечения, что создает необходимость разработок новых методов лечения для таких пациентов [1, 2].

Мультикиназные ингибиторы в лечении распространенных форм медуллярного рака щитовидной железы

Несмотря на то что терапия ингибиторами протеинкиназ (ИПК) не приводит к выздоровлению, эти препараты продолжают играть важную роль в лечении

распространенных/метастатических форм МРЩЖ, которые сопровождаются клинической симптоматикой, прогрессируют или создают угрозу для жизни. На сегодняшний день 2 ИПК – вандетаниб (Капрелса®; Sanofi Genzyme, Кембридж, США) и кабозантиниб (Кометрикс®; Exelixis, Южный Сан-Франциско, США) – были рекомендованы для лечения МРЩЖ в опубликованных руководствах [1, 2, 6, 7]. Кроме того, оба препарата были одобрены на основании результатов ключевых исследований III фазы по МРЩЖ [6, 7]. Важно, что, поскольку в них принимали участие разные группы пациентов, а также имелись различия в организации (возможности перехода пациентов в группу препарата из группы плацебо при прогрессировании заболевания), прямое сравнение их результатов (табл. 1) невозможно

Таблица 1. Некоторые сведения об эффективности и безопасности вандетаниба и кабозантиниба, полученные в рамках ключевых многонациональных клинических исследований III фазы с участием пациентов с распространенным медуллярным раком щитовидной железы [7, 8]*

Показатель	Вандетаниб – исследование ZETA	Кабозантиниб – исследование EXAM
Медиана выживаемости без прогрессирования (по сравнению с таковой в группе плацебо), мес ОР (95 % ДИ) P	Не достигнута (19,3) ** 0,46 (0,31–0,69) <0,001	11,2 мес (4,0) ** 0,28 (0,19–0,40) <0,001
Частота объективного ответа (все случаи частичного ответа в соответствии с критериями RECIST), % ОШ (95 % ДИ) P	45 5,48 (2,99–10,79) <0,001	28 (ОШ не представлено) <0,001
Частота достижения контроля над заболеванием, % ОШ (95 % ДИ) P	87 2,64 (1,48–4,69) 0,001	94 (ОШ не представлено)
Биохимический ответ Уровень кальцитонина P	69 % пациентов ОШ, 72,9 (26,2–303,2) <0,001	–45 %, среднее +57 % (среднее, в сравнении с плацебо) <0,001
Биохимический ответ Уровень раково-эмбрионального антигена P	52 % пациентов ОШ, 52,0 (16,0–320,3) <0,001	–24 %, среднее +89 % (среднее, плацебо) <0,001
Токсические побочные эффекты (любой степени тяжести) как минимум у 30 % пациентов	Диарея, сыпь, тошнота, артериальная гипертензия	Диарея, ладонно-подошвенная эритродизестезия, снижение аппетита, снижение массы тела, тошнота, утомляемость
Частота прерывания терапии препаратом из-за развития побочных эффектов, %	12	16
Частота снижения дозы из-за развития побочных эффектов, %	35	79

*Непосредственное сравнение результатов невозможно из-за различий выборки пациентов и дизайна исследований.

**В скобках указано значение в группе плацебо.

Примечание. ДИ – доверительный интервал; ОР – отношение рисков; ОШ – отношение шансов; EXAM – исследование по оценке эффективности кабозантиниба для лечения распространенного медуллярного рака щитовидной железы (Efficacy of XL184 (Cabozantinib) in Advanced Medullary Thyroid Cancer); RECIST – критерии оценки ответа солидных опухолей (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors); ZETA – исследование по оценке эффективности вандетаниба для лечения рака щитовидной железы (Zactima Efficacy in Thyroid Cancer Assessment).

[8, 9]. К примеру, различия в выживаемости без прогрессирования (ВБП) в этих исследованиях (особенно заметные в группах плацебо) отражают ключевые различия в принципах отбора пациентов (критерии включения/исключения): в исследование EXAM, оценивавшее эффективность кабозантиниба, набирались только больные с рентгенографически подтвержденным прогрессированием заболевания на момент включения, что обусловило меньшее количество участников и низкую ВБП в группе плацебо (всего 4 мес), в то время как для участия в исследовании ZETA, направленном на определение эффективности вандетаниба, рентгенографического подтверждения прогрессирования не требовалось, вследствие чего ВБП в группе плацебо была более высокой (19,3 мес) [8, 9]. Кроме того, в исследовании вандетаниба был разрешен переход пациентов из группы плацебо в группу препарата, что усложнило оценку общей выживаемости. В исследовании кабозантиниба «перекрестная модель» не использовалась, что потенциально повысило надежность оценки влияния препарата на общую выживаемость [8, 9].

Основа токсичности мультикиназных ингибиторов

Вандетаниб и кабозантиниб относятся к ИПК широкого спектра, и круг их мишеней в значительной степени совпадает [6, 7]. Эти препараты действуют в первую очередь на рецепторы к фактору роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor receptors, VEGFR), а также на многие тирозинкиназы, вовлеченные в патогенез МРЩЖ, в том числе мутантный RET [6, 7]. Эффективность и токсичность различных ИПК достаточно близки и, вероятно, отражают характерную для каждого препарата аффинность. К мишеням вандетаниба относят VEGFR, RET, семейство рецепторов к эпидермальным факторам роста (epidermal growth factor receptor, EGFR), TIE2, семейство Eph-рецепторов и семейство не связанных с клеточным рецептором Src-киназ [6]. В доклинических исследованиях вандетаниб ингибировал процессы ангиогенеза в опухоли, снижал проницаемость сосудов и останавливал рост опухоли и метастазирование [6].

Кабозантиниб также обладает активностью в отношении некоторых из этих мишеней, в том числе белков семейства VEGFR, RET, TIE2, а также действует на MET, KIT, TRKB, FLT3, AXL, TYRO3 и ROS1 [7]. Доклинические исследования кабозантиниба продемонстрировали его способность угнетать ангиогенез в опухоли, нарушать ее васкуляризацию, ограничивать миграцию, инвазию и пролиферацию опухолевых клеток, а также вызывать гибель опухолевых клеток [7, 10].

Терапия распространенного медуллярного рака щитовидной железы: кого мы лечим и почему

Отбор пациентов с распространенным МРЩЖ для лечения ИПК должен проводиться очень

осторожно. В исследовании вандетаниба III фазы участвовали взрослые пациенты с нерезектабельным, местно-распространенным или метастатическим МРЩЖ (наследственным или спорадическим), у которых диагноз был подтвержден при биопсии или при обнаружении герминативных мутаций *RET*; прогрессирование опухоли не учитывалось. Одним из критериев включения в исследование был уровень кальцитонина в сыворотке крови ≥ 500 пг/мл. Пациенты с выраженными нарушениями работы сердца, печени, почек, а также кроветворения исключались. К участию допускались пациенты, ранее прошедшие лечение по поводу МРЩЖ (включая химиотерапию или терапию другими ИПК) [9]. Отбор участников для исследования кабозантиниба III фазы был во многом схожим: включались взрослые пациенты с гистологически подтвержденным нерезектабельным, местно-распространенным или метастатическим МРЩЖ. Однако в отличие от исследования вандетаниба для включения в исследование кабозантиниба не требовалось рентгенографическое подтверждение прогрессирования опухоли в течение предшествовавших 14 мес [8].

ИПК условно рекомендованы к применению клиническими руководствами по лечению онкологических заболеваний Общенациональной онкологической сети США (NCCN clinical practice guidelines in oncology) (уровень достоверности доказательств и согласованности рекомендаций 1) и клиническим руководством Американской ассоциации специалистов по лечению заболеваний щитовидной железы (American Thyroid Association) (уровень достоверности доказательств и согласованности рекомендаций A). В данных руководствах указано, что лечение необходимо только при симптомном или прогрессирующем течении заболевания, а повышение уровня опухолевых маркеров само по себе не является достаточным основанием для начала терапии [1, 2]. Активное наблюдение рекомендуется, как правило, при стабилизации заболевания, его медленном прогрессировании или индолентном течении, при котором либо симптомы отсутствуют, либо есть некоторая вероятность их возникновения [1]. Поэтому необходимо оценить соотношение риска и пользы в каждом конкретном случае МРЩЖ, чтобы определить, следует ли начинать терапию ИПК и в какой момент [1, 2, 6].

К особенностям пациента, которые следует учитывать при назначении лечения, относятся тяжесть онкологического заболевания, локализация опухоли и темпы прогрессирования, возраст пациента, наличие сопутствующих заболеваний (например, уже имеющееся удлинение интервала QT или печеночная недостаточность) и, что немаловажно, предпочтения самого пациента. Поскольку на сегодняшний день очередность применения различных ИПК не регламентирована в рекомендациях, то выбор препарата

Таблица 2. Некоторые фармакокинетические свойства вандетаниба и кабозантиниба и их взаимодействие с другими лекарственными средствами [5, 6] *

Показатель	Вандетаниб	Кабозантиниб
Фармакокинетика		
Время достижения максимальной концентрации в плазме крови	Медиана 6 ч (диапазон 4–10 ч)	Диапазон 2–5 ч
Время достижения стабильной концентрации в плазме крови	Через 3 мес	Через 15 дней
Период полувыведения препарата из плазмы крови	19 дней	55 ч
Влияние пищи (с высоким содержанием жира) на скорость усвоения	Нет данных	Стах увеличивается на 41 % AUC увеличивается на 57 %
Путь выведения	44 % с фекалиями 25 % с мочой	54 % с фекалиями 27 % с мочой
Выведение		
Умеренная почечная недостаточность	AUC увеличивается на 39 %	Не влияет
Тяжелая почечная недостаточность	AUC увеличивается на 41 %	Неизвестно
Легкая печеночная недостаточность	Не влияет	AUC увеличивается на 81 %
Умеренная печеночная недостаточность	Применение не рекомендовано (также при тяжелой печеночной недостаточности)	AUC увеличивается на 63 %
Метаболизм	При участии CYP3A4	При участии CYP3A4
Взаимодействие с другими лекарственными препаратами		
Сильные индукторы CYP3A4	AUC снижается на 40 %	AUC снижается на 77 %
Сильные ингибиторы CYP3A4	Не влияет	AUC увеличивается на 38 %
Другие субстраты CYP450	Не влияет на AUC мидазолама (субстрата CYP3A4)	Не влияет на AUC розиглитазона (субстрата CYP2C8)
Субстраты гликопротеина P	AUC дигоксина увеличивается на 23 %	Возможно увеличение экспозиции для других субстратов
Другие транспортеры	AUC метформина (субстрата OCT2) увеличивается на 74 %	Возможно увеличение экспозиции для кабозантиниба и ингибиторов MRP2
pH желудочного сока (необходимость применения ингибиторов протонной помпы или блокаторов H ₂ -гистаминовых рецепторов)	Не влияет	Не влияет

*Дополнительную информацию об особенностях фармакокинетики и ее влиянии на токсичность можно найти в разделе «Выбор дозы».

Примечание. AUC – площадь под кривой «концентрация-время» (area under the concentration-time curve); CYP450 – цитохром P450; MRP2 – белок множественной резистентности к лекарственным препаратам 2 (multidrug resistance protein 2); OCT2 – транспортер органических катионов 2 (organic cation transporter 2).

(вандетаниба или кабозантиниба) осуществляется в индивидуальном порядке [1, 2]. В действительности в течение жизни большинство пациентов получают оба эти препарата по отдельности, поэтому выбор в пользу того или другого для терапии 1-й линии в данном случае зависит от предпочтений врача и особенностей пациента. В клинической практике у многих пациентов, вероятно, в анамнезе будут сопутствующие заболевания (которых не было у пациентов, принявших

участие в клинических испытаниях), что также должно учитываться. Лечение некоторых пациентов может оказаться куда более сложным из-за токсических побочных эффектов. Определенные фармакокинетические свойства вандетаниба и кабозантиниба и особенности их взаимодействия с другими лекарственными средствами будут важны как для выбора стартовой терапии, так и для преодоления побочных эффектов (табл. 2) [6, 7].

Выбор дозы

Лечение вандетанибом и/или кабозантинибом, как правило, длительное, поэтому у многих пациентов развиваются побочные эффекты [8, 9]. Очевидно, врач должен четко знать методы преодоления побочных эффектов, а также обладать достаточным опытом, чтобы вовремя распознать развитие токсичных эффектов и назначить адекватное лечение. Раннее выявление побочных эффектов и подбор оптимальных средств для их коррекции необходимы для обеспечения хорошей переносимости препаратов и высокой приверженности пациентов к лечению. Уменьшение рисков способствует улучшению исходов лечения и поддерживает качество жизни пациентов на приемлемом уровне [11]. Лечение побочных эффектов предполагает в первую очередь облегчение симптомов с помощью различных препаратов, доступных по рецепту и без него (например, лечение артериальной гипертензии, снижение дерматологической токсичности, своевременная коррекция дозы левотироксина) [9, 11]. Если эти меры неэффективны, прием препарата прерывают на какое-то время [11]. В последнюю очередь как способ коррекции побочных эффектов рассматривают уменьшение дозы. При этом применение максимально допустимой для пациента и, следовательно, эффективной дозы препарата стараются продлить на максимальный срок.

Вандетаниб. Рекомендованная стартовая доза вандетаниба – 300 мг/сут, она может быть снижена до 200 мг/сут только при клиренсе креатинина <50 мл/мин. Стартовая доза также может быть снижена при легкой печеночной недостаточности; назначение же вандетаниба пациентам с умеренной или тяжелой печеночной недостаточностью (при уровне билирубина в сыворотке крови, превышающем в 1,5 и более раза верхнюю границу нормы) не рекомендуется [6]. Стартовая доза может быть увеличена при одновременном назначении сильных индукторов СУРЗА4, а при одновременном использовании сильных ингибиторов СУРЗА4 доза должны быть снижена (в этом случае пациенты также должны избегать употребления грейпфрутового сока). Однако на практике такой подбор дозы может быть затруднен [6].

В процессе лечения дозы ИПК могут быть при необходимости снижены (для преодоления токсических эффектов) вплоть до минимальных, при которых все еще достигается терапевтический эффект. Доза вандетаниба может быть снижена с 300 до 200 мг/сут, а затем и до 100 мг/сут в том случае, если побочные эффекты III–IV степени тяжести не могут быть оперативно устранены другими способами [6]. Более низкие дозы могут быть достаточными для контроля заболевания. Так, в исследовании вандетаниба I фазы была показана возможность стабилизации заболевания при использовании доз 100 и 200 мг/сут [12]. Кроме того,

коррекция дозы была частью стратегии в исследовании III фазы (ZETA) [9]. В одном из недавно завершенных испытаний IV фазы оценивалась эффективность вандетаниба в дозировке 150 мг/сут [13].

В случае возникновения тяжелых побочных эффектов лечение должно быть прервано. В инструкции особо выделена необходимость временной отмены вандетаниба при интервале QT >500 мс. Лечение может быть продолжено лишь при достижении целевых значений интервала QT (<450 мс), при этом необходимо снизить дозу [6]. Важно отметить, что удлинение интервала QT, требующее временной отмены препарата, характерно не только для вандетаниба, но и для всех ИПК. Лечение вандетанибом также прерывают при наличии у пациента других побочных эффектов III–IV степени тяжести. Возобновление лечения возможно после улучшения состояния пациента (снижения тяжести до I степени) при использовании сниженной дозы [6]. Следует учитывать фармакокинетические свойства вандетаниба при принятии решения о его временной отмене (см. табл. 2). Поскольку одно только снижение дозы вандетаниба не способно быстро устранить побочные эффекты в силу медленного выведения препарата из организма (период полувыведения 19 дней), решение о временной отмене должно приниматься быстро, чтобы по возможности предотвратить тяжелые токсические эффекты [6].

Кабозантиниб. В соответствии с инструкцией рекомендованная стартовая доза кабозантиниба – 140 мг/сут. Пациентам с легкой и умеренной печеночной недостаточностью (класса А или В по классификации Чайлда–Пью) рекомендована стартовая доза 80 мг/сут [7]. В табл. 2 описаны заболевания печени, при которых требуется снижение дозы [7]. Многие опытные специалисты по лечению МРЩЖ предпочитают изначально назначать 80 или даже 60 мг/сут из-за частых и весьма тяжелых токсических эффектов, наблюдаемых при использовании более высоких доз [14]. В случае необходимости нивелирования токсических эффектов доза кабозантиниба может быть снижена со 140 до 100 мг/сут, а затем до 80 или 60 мг/сут [7]. С другой стороны, при хорошей переносимости препарата в стартовой дозе 60 или 80 мг/сут доза может быть в последующем увеличена. Сейчас в рамках одного из клинических испытаний IV фазы проводится изучение эффективности кабозантиниба в дозе 60 мг/сут [15]. При одновременном назначении кабозантиниба с сильными ингибиторами СУРЗА4 его дозировку уменьшают до 40 мг/сут [7]; многим пациентам требуется дальнейшее снижение дозы до 20 мг/сут. Лечение прерывают при наличии у пациента токсических эффектов III степени тяжести, гематологических побочных эффектов IV степени тяжести, любых побочных эффектов II степени тяжести при их плохой переносимости [7], но только в том случае, если

их не удается устранить другими способами. Терапию возобновляют после улучшения состояния (снижении тяжести эффектов до I степени), но применяют меньшие дозы препарата [7].

Общие рекомендации. Лечение ИПК должно быть персонализированным. Следует использовать 2 способа преодоления токсичности: 1) дополнительную паллиативную терапию для своевременного лечения возникающих токсических эффектов, 2) временную отмену препарата или снижение дозы, если это необходимо. Однако следует приложить максимальные усилия для повышения переносимости лечения и поддержания максимально возможной для конкретного пациента дозы препарата. Побочные эффекты лечения ИПК могут быть весьма тяжелыми и даже опасными для жизни, поэтому врач должен обладать достаточным опытом и ресурсами для быстрого решения возникающих проблем.

Поскольку большинство специалистов, которые привлекаются к ведению пациентов с МРЩЖ, могут быть незнакомы с особенностями таких препаратов, как вандетаниб и кабозантиниб, полагаться на них в вопросе обеспечения оптимальной организации лечения было бы неразумно. Таким образом, в данном случае предпочтительно направлять лечение каждого пациента индивидуально, что может быть обеспечено несколькими способами. Пациенты, принимающие ИПК, могут быть сначала обеспечены учебными материалами о токсических эффектах, требующих медицинского вмешательства. В идеале пациенты должны иметь возможность быстро связаться со своим лечащим врачом, чтобы задать вопросы о возникающих побочных эффектах и получить необходимые рекомендации. Если это невозможно, следует рассмотреть возможность направления пациента в специализированный центр с более широкими возможностями.

Рекомендации по лечению ассоциированных с лечением токсических эффектов

Побочные эффекты вандетаниба. Наиболее распространенными токсическими эффектами (любой степени тяжести), ассоциированными с приемом вандетаниба, являются диарея, сыпь, тошнота, артериальная гипертензия, головная боль, повышенная утомляемость, снижение аппетита, акне, сухость кожи, акнеподобный дерматит, астения, рвота и удлинение интервала QT. К самым серьезным нежелательным явлениям (III–IV степени тяжести) относят диарею, артериальную гипертензию, удлинение интервала QT, повышенную утомляемость, снижение аппетита, сыпь и астению (табл. 3) [8, 9].

Побочные эффекты кабозантиниба. Кабозантиниб и вандетаниб имеют сходный спектр токсических эффектов. Кабозантиниб тоже может вызывать у пациентов диарею, снижение аппетита, тошноту, повышен-

ную утомляемость и артериальную гипертензию. Однако прием кабозантиниба часто ассоциирован с уникальными токсическими эффектами, такими как ладонно-подошвенная эритродизестезия/ладонно-подошвенный синдром (ЛПЭ/ЛПС), дисгевзия и стоматит. Кроме того, кабозантиниб характеризуется широким спектром серьезных эффектов (III–IV степени тяжести), в числе которых диарея, ЛПЭ/ЛПС, повышенная утомляемость, артериальная гипертензия, астения, снижение массы тела, снижение аппетита, дисфагия, кровотечения и воспаление слизистых оболочек (см. табл. 3) [8].

Удлинение интервала QT при приеме вандетаниба. При назначении вандетаниба следует учитывать такой важный его эффект, как непосредственное ингибирование не связанных с клеточным рецептором киназ, что проявляется дозозависимым удлинением интервала QT. В основе этого потенциально тяжелого осложнения лежит взаимодействие препарата с калиевыми ионными каналами клеток миокарда, задействованными в реполяризации сердечной мышцы [6, 16]. В исследовании вандетаниба III фазы удлинение интервала QT наблюдалось у 14 % пациентов, причем у 8 % были зафиксированы серьезные нарушения (III и IV степени тяжести) [9]. В исследовании кабозантиниба III фазы, напротив, ни у одного из участников не было зафиксировано удлинение интервала QT (>500 мс) [8]. Ранее было показано, что прием вандетаниба может приводить к развитию пируэтной тахикардии, желудочковой тахикардии и даже внезапной смерти [6]. Однако в рамках клинического испытания вандетаниба III фазы подобных побочных эффектов не наблюдалось, так же как и не было установлено четкой связи между внезапной смертью и удлинением интервала QT [9]. Вандетаниб противопоказан пациентам с врожденным синдромом удлинения интервала QT, длительностью интервала QT >450 мс до начала терапии (в странах Евросоюза >480 мс), пируэтной тахикардией, брадиаритмией или декомпенсированной сердечной недостаточностью в анамнезе, а также пациентам с гипокальциемией, гипокалиемией или гипомагниемией. Следует иметь в виду, что период полувыведения вандетаниба составляет 19 дней, следовательно, восстановление интервала QT может потребовать времени [6].

Перед началом лечения все пациенты должны проходить обязательное обследование, включающее электрокардиографию, а также лабораторное определение уровня калия, кальция, магния и тиреотропного гормона (ТТГ) в сыворотке крови. Повторные обследования проводят через 2–4 и 8–12 нед, далее – каждые 3 мес (у пациентов с диареей чаще). Кроме того, все вышеописанные диагностические процедуры следует повторить, если пациенту потребовалось снижение дозы препарата или его отмена на период более 2 нед. Перед началом лечения необходимо провести

Таблица 3. Наиболее распространенные побочные эффекты вандетаниба и кабозантиниба (в том числе серьезные), возникшие у участников исследований III фазы [7, 8] *

Вандетаниб		Кабозантиниб	
Наиболее распространенные побочные эффекты (любой степени тяжести), наблюдавшиеся не менее чем у 10 % пациентов			
Побочный эффект	%	Побочный эффект	%
Диарея	56	Диарея	63
Сыпь	45	ЛПЭ	50
Тошнота	33	Снижение массы тела	48
Артериальная гипертензия	32	Снижение аппетита	46
Головная боль	26	Тошнота	43
Утомляемость	24	Утомляемость	41
Снижение аппетита	21	Дисгевзия	34
Акне	20	Изменение цвета волос	34
Сухость кожи	15	Артериальная гипертензия	33
Акнеподобный дерматит	15	Стоматит	33
Астения	14	Запоры	29
Рвота	14	Кровотечение	25
Удлинение интервала QT	14	Рвота	24
Боль в животе	14	Воспаление слизистой оболочки	23
Бессонница	13	Астения	21
Назофарингит	11	Сыпь	19
Кашель	10	Орофарингеальная боль	18
Снижение массы тела	19	Диспепсия	11
Серьезные нежелательные явления (III–IV степени тяжести), наблюдавшиеся не менее чем у 3 % пациентов			
Диарея	11	Диарея	16
Артериальная гипертензия	9	Ладонно-подошвенная эритродизестезия	13
Удлинение интервала QT	8	Утомляемость	9
Утомляемость	6	Артериальная гипертензия	8
Снижение аппетита	4	Астения	6
Сыпь	4	Снижение массы тела	5
Астения	3	Снижение аппетита	5
		Дисфагия	4
		Кровотечение	3
		Воспаление слизистой оболочки	3

*Дополнительную информацию о конкретных побочных эффектах, представленных в данной таблице, можно найти в разделе «Нежелательные явления».

коррекцию гипокальциемии, гипокалиемии и гипомгнемиии в случае их выявления у пациента.

Вандетаниб не следует назначать одновременно с препаратами, способствующими удлинению интервала QT

Таблица 4. Клинический алгоритм для пациентов, получающих вандетаниб [5, 16]

Процедура	Скрининг	1-й курс, 1-й день	1-й курс, 14-й день (через 2 нед)	2-й курс, 1-й день (через 4 нед)	3-й курс, 1-й день (через 8 нед)	4-й курс, 1-й день (через 12 нед)	5-й курс, 1-й день (через 16 нед)	6-й курс, 1-й день (через 20 нед)	7-й курс, 1-й день (через 24 нед)
Подтверждение диагноза медуллярного рака щитовидной железы ¹	X								
Электрокардиография; интервал QT должен быть ≤ 450 мс ²	X		X		X			X	
Сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе ³	X								
Лабораторные исследования: определение уровня магния, кальция, калия и тиреотропного гормона ⁴	X		X		X			X	
Анализ проводимого лечения ⁵	X		X	X	X	X	X	X	X
Рентгенологическое обследование для выяснения стадии заболевания	X				X		X		X
Прием врача	X		X	X	X	X	X	X	X

¹Вандетаниб – ингибитор протеинкиназ, предназначенный для лечения симптомного, прогрессирующего, нерезектабельного местно-распространенного или метастазирующего медуллярного рака щитовидной железы.

²Вандетаниб противопоказан пациентам с интервалом QT >450 мс.

³Вандетаниб противопоказан пациентам с врожденным синдромом удлинения интервала QT, а также больным с пируэтной тахикардией, брадиаритмией или декомпенсированной сердечной недостаточностью в анамнезе.

⁴Для снижения риска удлинения интервала QT нужно следить, чтобы концентрация калия в сыворотке сохранялась на уровне ≥ 4 мэкв/л (в рамках нормы); концентрации магния и кальция в сыворотке также должны поддерживаться в пределах нормы.

⁵Вандетаниб не следует принимать одновременно с другими лекарственными средствами, способными удлинять интервал QT, а также с препаратами, вызывающими пируэтную тахикардию. Сюда относятся антиаритмические средства (в том числе амиодарон, дизопирамид, прокаинамид, соталол, дофетилид и др.) и другие препараты (в том числе хлорохин, кларитромицин, доласетрон, гранисетрон, галоперидол, метадон, моксифлоксацин, пимозид и др.).

(например, амиодароном, хлорохином, кларитромицином, гранисетроном, метадоном и др.). Клинический алгоритм ведения пациентов, получающих вандетаниб, представлен в табл. 4 [6].

В силу высокого риска развития серьезных осложнений всем врачам-онкологам рекомендуется пройти сертификацию в рамках программы CAPRELSA Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS) перед тем, как назначать данный препарат пациентам [6, 17]. Подобное ограниченное распространение и необходимость обучения врачей в рамках REMS могут выглядеть как дополнительные препятствия, однако эта информация абсолютно необходима для оптимизации назначения терапии: как удлинение интервала QT, так и распространенный МРЩЖ являются опасными для жизни состояниями, поэтому возможные риски и польза от назначения вандетаниба должны быть тщательно взвешены. Кроме того, по нашему опыту,

удлинение интервала QT следует скорее относить к так называемым классовым эффектам, т. е. таким, которые проявляются в разной степени при приеме любых препаратов класса ингибиторов VEGFR.

Артериальная гипертензия и кардиоваскулярная токсичность

Специалисты, занимающиеся лечением распространенных форм МРЩЖ, должны помнить, что высокая частота сердечно-сосудистых заболеваний в общей популяции, вероятнее всего, будет наблюдаться и среди их пациентов [18]. Установлено, что прием ингибиторов VEGF ассоциирован с рядом побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы, включая артериальную гипертензию и повреждение сосудов.

Вандетаниб. В рамках клинических испытаний вандетаниба и кабозантиниба зафиксирована пример-

но одинаковая распространенность артериальной гипертензии [8, 9]. Артериальная гипертензия разной степени тяжести наблюдалась у 23 % пациентов, принимавших вандетаниб, при этом 9 % пациентов страдали от тяжелой артериальной гипертензии (III–IV степени тяжести) [9].

Кабозантиниб. В клиническом испытании кабозантиниба 33 % участников страдали артериальной гипертензией разной степени тяжести, а у 8 % пациентов наблюдалась тяжелая артериальная гипертензия (III–IV степени тяжести) [8]. В аннотации к препарату сказано, что у 96 % пациентов артериальное давление (АД) повышается незначительно (предгипертензия, или артериальная гипертензия, при которой систолическое АД ≥ 120 мм рт. ст. или диастолическое АД ≥ 80 мм рт. ст.), однако ни у одного из пациентов не развилась злокачественная артериальная гипертензия [7].

Лечение. Лечение вандетанибом или кабозантинибом не следует начинать до тех пор, пока систолическое АД пациента не будет < 150 мм рт. ст. При дальнейшем мониторинге АД нужно иметь в виду, что артериальная гипертензия может развиваться в течение недели после начала лечения [18]. Обязателен регулярный контроль АД в ходе лечения, а также продолжение медикаментозной терапии у пациентов с уже имеющейся артериальной гипертензией. Амлодипин и другие блокаторы кальциевых каналов являются в данной ситуации наиболее безопасными и эффективными препаратами для лечения артериальной гипертензии. При отсутствии терапевтического эффекта следует рассмотреть возможность назначения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов рецепторов к ангиотензину II или диуретиков в качестве дополнения к основному лечению. Фармакотерапия должна быть назначена оперативно с целью поддержания систолического АД на уровне < 150 мм рт. ст.; по нашему опыту, это почти всегда возможно. Тем не менее в редких случаях может потребоваться временная или даже полная отмена лечения вследствие тяжелой или трудно поддающейся лечению артериальной гипертензии (чаще всего у пациентов с имевшейся в анамнезе артериальной гипертензией), чтобы избежать серьезных неврологических или кардиологических осложнений, таких как кардиомиопатия [6, 7, 16]. В данном случае мы рекомендуем регулярное (раз в год) проведение эхокардиографии у пациентов, принимающих ингибиторы VEGFR в течение года и далее.

Диарея и другие побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта

Диарея относится к достаточно распространенным побочным эффектам ИПК, в том числе вандетаниба и кабозантиниба. Причиной ее развития является, по всей видимости, ингибирование VEGFR и EGFR, которые экспрессируются в клетках слизистой

оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [19, 20]. Кроме того, диарея часто наблюдается у пациентов с распространенным МРЩЖ и метастазами в печень вследствие гиперсекреции кальцитонина и других продуцируемых опухолевыми клетками гормонов, что в итоге усиливает моторику ЖКТ [2]. Поскольку диарея – ключевой симптом МРЩЖ, назначение ИПК может значительно усугубить ее тяжесть. Хотя лечение основного заболевания ИПК и снижение уровня кальцитонина иногда способны уменьшить выраженность диареи, это происходит далеко не всегда. К другим частым побочным эффектам вандетаниба со стороны органов ЖКТ относятся тошнота, диспепсия, боль в животе и снижение аппетита (см. табл. 3) [6–9].

Вандетаниб. Диарея – наиболее распространенный побочный эффект вандетаниба, зафиксированный в рамках клинического испытания этого препарата (см. табл. 3): 56 % пациентов предъявляли жалобы на диарею разной степени тяжести, в основном I или II степени. Тяжелая диарея (III–IV степени тяжести) зарегистрирована в 11 % случаев. Организаторы исследования утверждают, что в большинстве случаев диарея поддавалась поддерживающей терапии [9].

Кабозантиниб. В клиническом испытании кабозантиниба диарея различной степени тяжести наблюдалась у 63 % участников; тяжелая диарея (III–IV степени тяжести) зафиксирована в 16 % случаев (см. табл. 3). Пациентам с диарей назначали поддерживающую терапию, а также снижали дозу препарата или временно его отменяли (в соответствии с обычными принципами лечения побочных эффектов) [8]. Перед началом терапии ИПК необходимо приложить все усилия для борьбы с МРЩЖ-ассоциированной диареей. Наиболее эффективны лоперамид и дифеноксилат/атропин. Пациенты должны быть проинформированы о возможности диареи и методах ее лечения, включающих ежедневный прием препаратов; не следует пассивно ожидать ее развития [11]. В случае неконтролируемой диареи небольшие дозы кодеина и опиума ежедневно могут облегчить симптомы и предотвратить снижение дозы кабозантиниба.

Лечение. Подробное описание терапевтических мероприятий, направленных на борьбу с диареей и диспепсией, представлено в табл. 5 [6, 7, 11, 17, 20–23]. Если диарея развивается в ответ на лечение ИПК, то следует провести электрокардиографию и определить уровень электролитов в сыворотке крови. Это необходимо для выявления больных с удлинением интервала QT, которое может быть следствием обезвоживания и нехватки электролитов [6]. Пациенты должны быть предупреждены о необходимости информирования своего лечащего врача о развитии диареи, а также о том, что нужно вести учет регулярности стула при каждом визите к врачу. Врач должен оценить

Таблица 5. Рекомендации по профилактике и лечению диареи и диспепсии, связанных с приемом ингибиторов протеинкиназ [5, 6, 10, 16, 19–22]*

Диарея	
Общие рекомендации при диарее I–II степени тяжести	<ul style="list-style-type: none"> • Пациент должен информировать врача о возникновении диареи I–II степени тяжести. • Сначала следует рассмотреть диетические и медикаментозные методы (см. ниже). • В большинстве случаев временной отмены препарата или снижения дозы не требуется. • Своевременные профилактические меры помогут избежать развития хронической диареи, которая может привести к обезвоживанию и нарушить баланс электролитов в организме
Общие рекомендации при диарее III–IV степени тяжести	<ul style="list-style-type: none"> • Временно приостановить лечение, чтобы подобрать оптимальные способы контроля диареи. • Возобновить лечение можно после уменьшения степени тяжести диареи (до I степени или II степени при хорошей переносимости) со снижением дозы. • Снизить дозу после всесторонней оценки пищевых привычек и приверженности к противодиарейному лечению
Обучение пациентов	<ul style="list-style-type: none"> • Врач должен информировать пациента о возможности возникновения диареи и методах ее лечения, а также о способах диетической коррекции. • Пациент должен обязательно сообщать лечащему врачу о любых изменениях в функционировании ЖКТ
Наблюдение пациентов	<ul style="list-style-type: none"> • Необходимо тщательно контролировать водный и электролитный баланс. • Нужно отслеживать возникновение (или любые изменения) болей в животе, рвоты или запоров для оценки риска перфорации ЖКТ, особенно у пациентов с дивертикулитом/дивертикулезом или колитом в анамнезе. • В случае неожиданного усиления диареи пациента следует обследовать на наличие <i>Clostridium difficile</i> или других инфекций
Диета	<ul style="list-style-type: none"> • Проводимое лечение может вызвать изменения вкусовых ощущений и пищевых привычек. • Рекомендуется избегать кофеина, молочных и жирных продуктов, так как они усугубляют токсические эффекты. • Рекомендуется избегать продуктов с высоким содержанием пищевых волокон. • Пациенты должны вести дневник питания для выявления продуктов, негативно влияющих на работу ЖКТ. • Оптимальная гидратация является основой лечения диареи (в дополнение к противодиарейным препаратам)
Пищевые добавки	<ul style="list-style-type: none"> • Необходимо обеспечить возмещение потерянного кальция путем приема соответствующих пищевых добавок
Лечение	<ul style="list-style-type: none"> • В основном симптоматическое: <ul style="list-style-type: none"> – при первых симптомах диареи назначить противодиарейный препарат, не дожидаясь результата изменения диеты; – лоперамид (имодиум®) в дозе 2–4 мг с пищей или без нее, затем по 2 мг каждые 4 ч или после каждого жидкого стула. • Подобрать подходящую суточную дозу лоперамида и разбить на 12 приемов при усугублении диареи. <ul style="list-style-type: none"> – Примечание: приведенное максимальное количество таблеток в день не соответствует указаниям в инструкции к препарату. Следует проинформировать пациента о максимально допустимых дозах и важности их соблюдения. • Лоперамид в дозе 2 мг с профилактической целью за 30 мин до запланированного приема ИПК – для пациентов, у которых предыдущие приемы препарата вызвали диарею. • Дифеноксилат/атропин (ломотил®) с аналогичным повышением дозы, если лоперамид неэффективен.
Другие препараты	<ul style="list-style-type: none"> • Можно дополнительно назначить настойку опиума или другие опиаты (например, кодеин) для облегчения тяжелой диареи. • Секвестранты желчных кислот способны облегчить симптомы ИПК-ассоциированной диареи. • Некоторым пациентам может помочь холестирамин. <ul style="list-style-type: none"> – Примечание: стартовая доза должна составлять 4 г/сут с последующим увеличением до 4 г 3 раза в день. – Препарат принимают не позднее чем за 4 ч до приема тиреоидного гормона или через 4 ч после него

Окончание табл. 5

Диспепсия	
Общие рекомендации	<ul style="list-style-type: none"> • Снижение дозы требуется достаточно редко. • Боль в эпигастрии может повлиять на аппетит и привести к снижению массы тела (иногда серьезной)
Обучение пациентов	<ul style="list-style-type: none"> • Врач должен информировать пациента о пищевых ограничениях перед началом лечения, а также в процессе терапии. • Пациент должен всегда сообщать лечащему врачу о появлении каких-либо симптомов со стороны ЖКТ
Назначение	<ul style="list-style-type: none"> • Вандетаниб можно принимать независимо от приема пищи. • Следует исключить прием пищи как минимум за 2 ч до и 1 ч после приема кабозантиниба
Диета	<ul style="list-style-type: none"> • Следовать общим рекомендациям для контроля диареи. • Снизить потребление продуктов, стимулирующих газообразование в кишечнике. • Избегать газированных напитков
Пищевые добавки	Назначают lactinex (<i>Lactobacillus</i>) в гранулах или пробиотики на 2–4 нед для контроля избыточного газообразования, дискомфорта и дисбиоза
Лечение	<ul style="list-style-type: none"> • Если изменения в диете или прием пищевых добавок не дают желаемого эффекта, назначают ингибиторы протонной помпы дважды в день за 2 ч до или через 2 ч после приема ИПК. • Ежедневный прием суспензии сукральфата (противоязвенного средства) может способствовать улучшению состояния. • Некоторые пациенты лучше переносят ИПК, принимая их после еды, а не на пустой желудок

Примечание. ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.

*Дополнительную информацию о диарее и других нарушениях работы ЖКТ можно найти в разделе «Диарея и другие побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта».

тяжесть диареи и назначить соответствующее лечение. При тяжелой диарее (III–IV степени тяжести) рекомендуется временно прервать терапию ИПК до нормализации состояния и затем снизить дозу [17]. Пациентам с тяжелой диареей и высоким риском обезвоживания может потребоваться внутривенная регидратация в амбулаторных условиях. Кроме того, такие больные нуждаются в тщательном мониторинге (включающем электрокардиографию и определение концентрации электролитов в сыворотке) с целью раннего выявления и коррекции потенциально опасных побочных эффектов ИПК [20].

Лечение диареи проводят путем временной отмены ИПК, снижения дозы, а также назначения специальных препаратов (см. табл. 5) [11, 21]. У пациентов, которые изначально не имели ассоциированной с основным заболеванием диареи, лечение вандетанибом чаще вызывает диарею I степени тяжести, а лечение кабозантинибом – диарею II степени тяжести. Легкая и умеренная диарея обычно легко контролируется путем регулярного приема лоперамида [20]. Рекомендации по изменению диеты (например, прием пробиотиков и отказ от пищи с высоким содержанием пищевых волокон) чаще всего недостаточны.

Воспаление слизистой оболочки и стоматит/боль в полости рта при приеме кабозантиниба

Кабозантиниб и другие ИПК способны, кроме всего прочего, провоцировать развитие воспалений слизистой оболочки и стоматита/боли в полости рта, что связано с ингибированием VEGFR/EGFR [19]. В клиническом испытании кабозантиниба у 29 % пациентов с распространенным МРЩЖ наблюдался стоматит различной степени тяжести (у 1,9 % – III–IV степени), а у 23 % участников – мукозит (у 3 % – III–IV степени тяжести) [8]. В инструкции к кабозантинибу указано, что 36 % пациентов предъявляли жалобы на боль в полости рта различной степени тяжести [7]. Побочные эффекты со стороны ротовой полости обычно развиваются в течение 2–4 нед после начала терапии. Для купирования боли в полости рта используют раствор соли и бикарбоната натрия, ополаскиватели, содержащие сукральфат и/или лидокаин [11]. Некоторым пациентам помогает использование ополаскивателей, содержащих экстракт алоэ вера, отказ от кислых и пряных продуктов, ароматизированных зубных паст. Побочные эффекты, связанные с воспалением слизистой оболочки полости рта, не наблюдались среди участников исследования вандетаниба III фазы, поэтому информация о них отсутствует в инструкции к препарату [6, 9].

Дерматологические побочные эффекты

Вандетаниб. Прием ИПК часто сопровождается дерматологическими побочными эффектами, что, по-видимому, связано (по крайней мере, частично) с ингибированием VEGFR и EGFR [19]. Пациенты, принимавшие вандетаниб в рамках клинического испытания, предъявляли жалобы на сыпь (45 %), акне (20 %), сухость кожи (15 %), акнеподобный дерматит (15 %). Чаще всего эти побочные эффекты были I или II степени тяжести, однако у 4 % пациентов была зарегистрирована сыпь III–IV степени тяжести [9]. Тяжелые кожные реакции, такие как синдром Стивенса–Джонсона и токсический эпидермальный некролиз, наблюдались при приеме вандетаниба, но не в рамках клинических испытаний [6, 9]. Если тяжелые кожные реакции не поддаются лечению системными кортикостероидами, следует отменить вандетаниб [6]. Менее тяжелые реакции можно лечить топическими анальгетиками (например, лидокаином); необходима поддерживающая терапия. Превентивное увлажнение кожи снижает вероятность развития кожных реакций [11].

Кабозантиниб. В клиническом испытании кабозантиниб примерно у половины пациентов наблюдалась ЛПЭ/ЛПС разной степени тяжести, а в 13 % случаев была зафиксирована тяжелая ЛПЭ/ЛПС [8]. Поскольку первые симптомы ЛПЭ/ЛПС могут появиться уже через несколько недель после начала лечения ИПК, то превентивные меры в данном случае вполне оправданы [7, 8, 11]. Помимо ЛПЭ/ЛПС, прием кабозантиниб может вызывать такие кожные реакции,

как сыпь, сухость кожи, алопеция, эритема и гиперкератоз [7, 8].

Лечение. Подробные рекомендации по лечению дерматологических побочных эффектов представлены в табл. 6 [6, 7, 11, 17]. Проявления ЛПЭ могут быть быстро купированы приемом ибупрофена каждые 8 ч в течение длительного времени. Важно отметить, что в большинстве случаев наблюдается постепенное прогрессирование ЛПЭ I и II степени тяжести до III степени, следовательно, раннее назначение адекватной терапии позволит предотвратить тяжелые эффекты, требующие отмены препарата и снижения его дозы. Избирательное применение лосьонов с глюкокортикостероидами (например, крема с 0,05 % триамцинолона) может облегчить симптомы раздражения кожи рук [11]. В случае отсутствия терапевтического эффекта у пациентов с побочными эффектами III степени тяжести (или плохо переносимыми II степени тяжести) требуется временная отмена препарата. Лечение возобновляют после улучшения (снижения тяжести до I степени), но применяют меньшие дозы [7].

Важно отметить, что у пациентов могут развиваться светочувствительность и кожные реакции, провоцируемые воздействием солнечного света (фотодерматит) [6]. Следовательно, необходимо объяснить пациентам важность избегания прямых солнечных лучей, рекомендовать носить одежду, защищающую от солнца и пользоваться солнцезащитными кремами [11]. Как и при других побочных эффектах, 19-дневный период полувыведения вандетаниба значительно задерживает нивелирование кожных токсических

Таблица 6. Рекомендации по профилактике и лечению ладонно-подошвенной эритродизестезии/ладонно-подошвенных кожных реакций (ЛПЭ/ЛПС) и других кожных нарушений, вызываемых вандетанибом и кабозантинибом [5, 6, 10, 16]*

Общие рекомендации	
Перед началом лечения	<ul style="list-style-type: none"> • Первичное обследование на предмет наличия гиперкератоза. • Обучение пациента способам профилактики и лечения. • Увлажнение кожи: частое (дважды в день) нанесение гипоаллергенных смягчающих средств/кремов без отдушек на кожу рук, ног и другие сухие участки. • Контроль возникновения мозолей (маникюр/педикюр). • Использование кератолитических средств (кремов на основе 20–40 % мочевины дважды в день) для отшелушивания мозолей. • Защита подвергающихся давлению и нежных участков стоп: мягкая и удобная обувь, стельки с подушечками, подошвы из ударопоглощающих материалов
В ходе лечения (любая степень тяжести)	<ul style="list-style-type: none"> • Продолжить следовать рекомендациям, представленным выше. • Ежедневно осматривать пациента в течение первых 6 нед лечения. • Избегать горячей воды. • Вытирать руки после мытья. • Надевать толстые хлопчатобумажные перчатки и носки после нанесения смягчающих средств (в том числе на ночь) для предотвращения дальнейшего травмирования кожи и сохранения в ней влаги. • Делать прохладные ванночки для ног с сульфатом магния, чтобы уменьшить боль и размягчить мозоли. • Избегать пребывания на солнце, так как ингибиторы протеинкиназ являются фотосенсибилизаторами. • Избегать переохлаждения, особенно кистей и стоп

Окончание табл. 6

В зависимости от тяжести	Первичное лечение	Дальнейшие подходы (по мере необходимости)
I степень тяжести (легкие): минимальные кожные реакции или дерматит (например, эритема) без боли	<ul style="list-style-type: none"> • Продолжать следовать рекомендациям, представленным выше. • Наблюдение в течение 2 нед. • Ибупрофен в дозе 600 мг трижды в день 	<ul style="list-style-type: none"> • Рассмотреть возможность топической терапии для облегчения симптомов. • Не менять дозу ингибиторов протеинкиназ
II степень тяжести (умеренные): кожные реакции (например, шелушение, волдыри, кровотечение, отек) с болью, не влияющей на функции	<ul style="list-style-type: none"> • Продолжать следовать рекомендациям, указанным в разделе «В ходе лечения»; ибупрофен в дозе 600 мг трижды в день. • Наблюдение в течение 1 нед. • Нанесение клобетазола или триамцинолона (0,05 % крем) на эритематозные участки 4 раза в день. • Топические анальгетики (например, 2 % лидокаин) для обезболивания 	<p>Вандетаниб: побочные эффекты II степени тяжести не описаны в инструкции к препарату.</p> <p>Кабозантиниб:</p> <ul style="list-style-type: none"> • в случае отсутствия улучшений при выполнении описанных рекомендаций препарат временно отменяют до облегчения симптомов ладонно-подошвенной эритродизестезии (снижения тяжести со II и III степени до I степени); • лечение пробуют возобновить в той же дозе, но если возникает рецидив ладонно-подошвенной эритродизестезии либо у пациента наблюдалась ладонно-подошвенная эритродизестезия III степени тяжести, то дозу снижают
III степень тяжести (тяжелые): язвенный дерматит или изменения кожи с болью, которая влияет на функции	<ul style="list-style-type: none"> • Продолжать следовать рекомендациям, указанным в разделе «В ходе лечения». • Наблюдение в течение 1 нед. • Топическая терапия для облегчения симптомов (кремы с кортизоном). • Системная терапия для облегчения симптомов (например, пиридоксин в дозе 50–150 мг/сут) 	<p>Вандетаниб:</p> <ul style="list-style-type: none"> • снизить дозу с 300 до 200 мг/сут, а затем до 100 мг/сут; • временно отменить препарат при побочных эффектах III–IV степени тяжести вплоть до улучшения (снижения тяжести с III до I степени); • возобновить лечение с использованием меньшей дозы; • в случае рецидивирующих побочных эффектов снизить дозу до 100 мг/сут до их исчезновения или снижения их тяжести до I степени, если продолжение лечения оправданно; • в случае тяжелых кожных реакций направить пациента на срочную консультацию; • системная терапия (например, кортикостероидами) может быть уместна; • рекомендуется полная отмена вандетаниба. <p>Кабозантиниб:</p> <ul style="list-style-type: none"> • временно отменить препарат при побочных эффектах III–IV степени тяжести или непереносимых эффектах II степени тяжести вплоть до улучшения (снижения тяжести с III до I степени); • возобновить лечение с использованием меньшей дневной дозы: <ul style="list-style-type: none"> – 100 мг вместо 140 мг, – 60 мг вместо 100 мг, – 60 мг – дозу далее не снижают (если пациент переносит) либо полностью отменяют препарат

*Дополнительную информацию о дерматологических побочных эффектах, описанных в данной таблице, можно найти в разделе «Дерматологические побочные эффекты».

реакций [6]. Следовательно, пациенты должны избегать пребывания на солнце и продолжать использовать солнцезащитный крем в течение 4 мес после отмены вандетаниба [6].

Кровотечения, перфорации, свищи и заживление ран
Вандетаниб. ИПК имеют ряд потенциально опасных побочных эффектов со стороны ЖКТ, что обусловлено их антиангиогенной активностью из-за

ингибирования VEGFR. Помимо описанных ранее побочных эффектов со стороны ротовой полости, к ним также относят кровотечения, перфорации кишечника, свищи (как в органах ЖКТ, так и в других, например, в трахее) [6, 7, 19]. Несмотря на то что ни у одного из пациентов в клиническом исследовании III фазы не было зафиксировано серьезных кровотечений или перфорации кишечника, прием вандетаниба все же вызывал незначительные и умеренные кровотечения у 14 % больных, а также перфорацию кишечника у нескольких пациентов (0,4 %) [6, 9]. По нашему опыту, риск перфорации кишечника при приеме ИПК выше у лиц с заболеваниями кишечника в анамнезе (колитом или дивертикулитом).

Кабозантиниб. В инструкции к кабозантинibu содержится специальное предупреждение о том, что препарат способен вызвать кровотечения в ЖКТ, и не только из-за ингибирования VEGFR [7]. Тяжелые и даже смертельные кровотечения были зафиксированы у 3 % пациентов, получавших кабозантиниб. Тяжелые случаи перфорации кишечника наблюдались у 3 % пациентов, свищи – у 1 % (1 летальный случай). Были также летальные случаи свищей трахеи/пищевода [7].

Лечение. Из-за высокого риска тяжелых и даже опасных для жизни побочных эффектов кабозантиниб противопоказан пациентам с недавними кровотечениями и кровохарканьем. У больных, уже получающих препарат, необходимо особо тщательно мониторировать появление симптомов, которые могут указывать на перфорацию кишечника и появление фистул [7, 8]. Прием ИПК повышает риск перфорации в местах, ранее подвергавшихся хирургическому лечению (местах анастомоза) или лучевой терапии [11]. При возникновении перфорации лечение следует прекратить и организовать тщательное наблюдение за пациентом, чтобы установить, нуждается ли он в реконструктивной хирургии. Еще одним побочным эффектом кабозантинива является плохое заживление ран вследствие ухудшения кровообращения [11, 19]. По соображениям безопасности препарат следует отменить минимум за 2–4 нед до серьезной операции (и за 10 дней до любой операции) в зависимости от периода полувыведения. После хирургического вмешательства лечение можно возобновить после клинической оценки темпов заживления раны. Следует, однако, отметить, что у пациентов, которым потребовалась экстренная операция (а значит, у которых препарат предварительно не отменяли), серьезных кровотечений зафиксировано не было [11].

Утомляемость

Повышенная утомляемость – достаточно распространенный побочный эффект ИПК. Утомляемость наблюдалась не менее чем у 40 % участников клинических испытаний вандетаниба (у 24 % – любой

степени тяжести, у 6 % – тяжелая) и кабозантинива (у 41 % – любой степени тяжести, у 9 % – тяжелая) [8, 9]. Утомляемость, возникнув в первые месяцы терапии, может в дальнейшем исчезнуть без каких-либо дополнительных вмешательств [11]; однако чаще всего это персистирующий побочный эффект, который может причинять пациенту значительные неудобства и даже приводить к инвалидности. Следует внимательно проанализировать факторы, которые могут вносить вклад в развитие этого побочного эффекта, в том числе психоэмоциональный дистресс/депрессия, потеря мышечной массы, диарея, обезвоживание, боль, плохое питание, дисбаланс жидкости и электролитов, гипотиреоз и другие сопутствующие заболевания [11, 24]. Для купирования повышенной утомляемости обычно рекомендуют изменение режима дня, прием ИПК вечером (чтобы минимизировать дневную утомляемость), потребление кофеина (если нет диареи), физические упражнения (особенно силовые упражнения, помогающие поддерживать мышечную массу), контроль уровня электролитов и ТТГ. Тем не менее некоторым пациентам все же требуется снижение дозы [11].

ИПК могут усугублять течение гипотиреоза. По крайней мере 90 % пациентов в клинических исследованиях вандетаниба и кабозантинива III фазы ранее подвергались тиреоидэктомии; у 49 % пациентов, принимавших вандетаниб, и 57 % пациентов, принимавших кабозантиниб, наблюдалось повышение уровня ТТГ, что требовало дополнительной заместительной терапии [6–9]. Таким образом, требуется мониторинг концентраций ТТГ и T_4 в сыворотке крови через 2–4 мес, затем через 8–12 мес после начала терапии, затем каждые 3 мес. Заместительная терапия при гипотиреозе должна корректироваться по мере необходимости, если повышение уровня ТТГ указывает на ухудшение [6].

Дополнительные рекомендации

Пациенты с распространенным МРЩЖ должны по возможности проходить лечение под наблюдением специалиста по раку щитовидной железы с опытом лечения МРЩЖ, желательно также при поддержке команды специалистов в разных областях медицины, в том числе эндокринологии, терапевтической онкологии, радиационной онкологии, интервенционной радиологии, патологии, дерматологии и паллиативной помощи. Онкологи местных медицинских учреждений могут обращаться за консультацией к коллегам, работающим в более крупных специализированных центрах, если это необходимо, чтобы улучшить лечение пациентов на местах. Для некоторых пациентов вопрос об уместности назначения ИПК и сроке их назначения будет решить особенно сложно. К ним относятся пожилые или ослабленные пациенты (с оценкой >2 баллов по шкале Восточной

объединенной онкологической группы (Eastern Cooperative Oncology Group)), пациенты с низкой массой тела, сопутствующими заболеваниями (которые повышают риск развития побочных эффектов), подвергавшиеся хирургическому лечению или лучевой терапии, кандидаты на проведение хирургического лечения, а также больные, принимающие препараты, взаимодействующие с вандетанибом и кабозантинибом (например, сильные индукторы СYP3A4).

Консультирование и обучение пациентов очень важны для составления эффективного плана лечения, ориентированного на пациента, который обязательно участвует в принятии важных решений. Возможные риски, ассоциированные с МРЩЖ, и риски терапии должны быть тщательно взвешены с учетом целей лечения каждого отдельного пациента. Принимая решение о лечении, пациент должен осознавать риск побочных эффектов и быть готовым к токсическим реакциям, а также понимать, что активное наблюдение без лечения тоже несет определенные риски. Обучение пациентов помогает им преодолеть страх токсических реакций, который может препятствовать своевременному началу терапии. Тесное общение врача, медсестры и пациента поможет быстро диагностировать побочный эффект при его первом появлении, что создает возможности для проведения профилактических мероприятий, целью которых является поддержание высокой приверженности к лечению и хорошей переносимости терапии.

Выводы и дальнейшие указания

Клинические рекомендации по лечению распространенного МРЩЖ не содержат указаний по выбору конкретного ИПК для первичной системной терапии, а также для дальнейшего лечения при прогрессировании заболевания. Солитарные прогрессирующие опухоли можно лечить с помощью локальных методов, в том числе радиочастотной абляции, криоабляции, хирургического вмешательства или лучевой терапии, которые, возможно, позволят продолжить терапию ИПК после прогрессирования и добиться клинического эффекта [1].

Чтобы достичь наилучшего результата, авторы рекомендуют менять один ИПК на другой в процессе лечения (вандетаниб на кабозантиниб или наоборот). Кроме того, дополнительную пользу может принести возврат к препаратам, которые использовались до прогрессирования заболевания. После развития резистентности к обоим препаратам пациенту настоятельно рекомендуется принять участие в клиническом испытании (если есть возможность), перед тем как начинать лечение не по инструкции. Неофициальные отчеты указывают на то, что у пациентов с прогрессированием опухоли на фоне терапии каким-то ИПК может наблюдаться положительная динамика

или стабилизация состояния в ответ на применение другого ИПК или комбинации нескольких ИПК.

Некоторые другие препараты также продемонстрировали свою эффективность в отношении МРЩЖ и иногда использовались не по инструкции в практике авторов. Сюда относятся сунитиниб (Сутент®), сорафениб (Нексавар®), пазопаниб (Вотриент®), довитииниб, ленватиниб (Ленвима®), цитотоксическая химиотерапия на основе дакарбазина (например, циклофосамид, винкристин, дакарбазин (CVD)), пероральный дакарбазин, темозоломид (темодар®) [1, 25–31]. В отдельных случаях прогрессирующего, но вялотекущего МРЩЖ октреотид (сандостатин®) или ланреотид (соматулин®) могут замедлить прогрессирование заболевания [1, 32]. Если основные проявления заболевания удастся держать под контролем, но некоторые из них прогрессируют, следует рассмотреть возможность терапии ИПК совместно с направленными/фокальными средствами или усилением системной терапии. Антирезорбтивная терапия важна для пациентов с прогрессирующими болезнями костей, а радиотерапия и/или термическая абляция могут быть эффективны при очаговых прогрессирующих или симптоматических поражениях костей [1].

Распространенный МРЩЖ создает значительную потребность в новых эффективных препаратах, по мере того как завершаются клинические исследования вандетаниба и кабозантиниба. В настоящее время находятся в разработке новые, более мощные селективные ингибиторы тирозинкиназы *RET* и ингибиторы других мишеней и сигнальных путей, критически важных для прогрессирования МРЩЖ [33]. Геномика и персональное секвенирование генома также могут быть в конечном счете использованы для идентификации специфических мутаций (не *RET*) у пациентов с МРЩЖ. Эти мутации станут объектом таргетной терапии (например, *HRAS*) [34, 35]. Хотя используемые сейчас препараты активны как у пациентов с мутациями *RET*, так и без них, для назначения новых, изучаемых в настоящее время средств (которые более специфичны для мутаций *RET* и не обладают активностью в отношении *VEGFR*) у всех пациентов без герминативных мутаций *RET* может потребоваться исследование опухолей с помощью генетического секвенирования с целью выявления соматических молекулярных изменений (для таргетной терапии). Кроме того, продолжается изучение методов лечения, отличных от традиционных, с использованием низкомолекулярных препаратов, способных вызвать иммунный ответ у пациентов с МРЩЖ (включая вакцины, специфичные для опухоли, и ингибиторы иммунных контрольных точек) [36, 37].

В заключение следует отметить, что широкий диапазон токсических эффектов ИПК и их потенциальная тяжесть диктуют необходимость тщатель-

ного наблюдения за пациентами, а также раннего выявления побочных эффектов и быстрого принятия мер по их устранению. При своевременном и эффективном поддерживающем лечении и коррекции доз по мере необходимости большинство

пациентов с распространенным МРЩЖ смогут продолжать лечение и получать максимальную пользу от приема препаратов, хотя МРЩЖ считается в настоящее время неизлечимой злокачественной опухолью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Referenced with permission from the NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines®) for thyroid carcinoma, v. 2.2017. © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2017. All rights reserved. Accessed June 16, 2017. To view the most recent and complete version of the guideline, go online to NCCN.org. National Comprehensive Cancer Network®, NCCN®, NCCN guidelines®, and all other NCCN content are trademarks owned by the National Comprehensive Cancer Network Inc.
2. Wells S.A. Jr, Asa S.L., Dralle H. et al. American thyroid association guidelines task force on medullary thyroid carcinoma. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2015;25(6):567–610. DOI: 10.1089/thy.2014.0335.
3. Smit J. Treatment of advanced medullary thyroid cancer. *Thyroid Res* 2013;6(Supp 1):S7. DOI: 10.1186/1756-6614-6-S1-S7.
4. Randle R.W., Balentine C.J., Levenson G.E. et al. Trends in the presentation, treatment, and survival of patients with medullary thyroid cancer over the past 30 years. *Surgery* 2017;161(1):137–46. DOI: 10.1016/j.surg.2016.04.053.
5. Roy M., Chen H., Sippel R.S. Current understanding and management of medullary thyroid cancer. *Oncologist* 2013;18(10):1093–100.
6. Caprelsa® (vandetanib) tablets for oral use [prescribing information]. Cambridge, MA: Sanofi Genzyme, 2016.
7. Cometriq® (cabozantinib) capsules, for oral use [prescribing information]. South San Francisco, CA: Exelixis, Inc., 2016.
8. Elisei R., Schlumberger M.J., Müller S.P. et al. Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2013;31(29):3639–46. DOI: 10.1200/JCO.2012.48.4659.
9. Wells S.A. Jr, Robinson B.G., Gagel R.F. et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol* 2012;30(2):134–41.
10. Yakes F.M., Chen J., Tan J. et al. Cabozantinib (XL184), a novel MET and VEGFR2 inhibitor, simultaneously suppresses metastasis, angiogenesis, and tumor growth. *Mol Cancer Ther* 2011;10(12):2298–308. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-11-0264.
11. Brose M.S., Frenette C.T., Keefe S.M., Stein S.M. Management of sorafenib-related adverse events: a clinician's perspective. *Semin Oncol* 2014;41(Suppl 2):S1–16. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2014.01.001.
12. Holden S.N., Eckhardt S.G., Bassar R. et al. Clinical evaluation of ZD6474, an orally active inhibitor of VEGF and EGF receptor signaling, in patients with solid, malignant tumors. *Ann Oncol* 2005;16(8):1391–7.
13. ClinicalTrials.gov. To compare the effects of two doses of vandetanib in patients with advanced medullary thyroid cancer. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01496313, <https://clinicaltrials.gov/> [accessed 06.16.17].
14. Haddad R.I. How to incorporate new tyrosine kinase inhibitors in the treatment of patients with medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2013;31(29):3618–20. DOI: 10.1200/JCO.2013.51.5098.
15. ClinicalTrials.gov. A study of two different doses of cabozantinib (XL184) in progressive, metastatic medullary thyroid cancer (EXAMINER). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01896479, <https://clinicaltrials.gov/> [accessed 06.16.17].
16. Lenihan D.J., Kowey P.R. Overview and management of cardiac adverse events associated with tyrosine kinase inhibitors. *Oncologist* 2013;18(8):900–8. DOI: 10.1634/theoncologist.2012-0466.
17. Caprelsa® REMS program. Risk evaluation and mitigation strategy. Welcome to the CAPRELSA REMS program, <http://www.caprelsaREMS.com>; December 2013 [accessed 06.16.17].
18. Moslehi J.J. Cardiovascular toxic effects of targeted cancer therapies. *N Engl J Med* 2016;375(15):1457–67.
19. Dy G.K., Adjei A.A. Understanding, recognizing, and managing toxicities of targeted anticancer therapies. *CA Cancer J Clin* 2013;63(4):249–79. DOI: 10.3322/caac.21184.
20. Huo Z., Yu S., Hong S. et al. A systematic review and meta-analysis of the risk of diarrhea associated with vandetanib treatment in carcinoma patients. *Onco Targets Ther* 2016;2016(9):3621–31. DOI: 10.2147/OTT.S96830.
21. Benson A.B. 3rd, Ajani J.A., Catalano R.B. et al. Recommended guidelines for the treatment of cancer treatment-induced diarrhea. *J Clin Oncol* 2004;22(14):2918–26.
22. National Cancer Institute. Gastrointestinal complications (PDQ®)-health professional version. Diarrhea. https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/sideeffects/constipation/GI-complications-hp-pdq#section/_119; May 2017 [accessed 06.16.17].
23. Imodium® (loperamide hydrochloride) [prescribing information]. Johnson & Johnson Consumer Inc., McNeil Consumer Healthcare Division; October 2016.
24. Referenced with permission from the NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines®) for cancer-related fatigue, v. 2.2017. © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2017. All rights reserved. Accessed June 16, 2017. To view the most recent and complete version of the guideline, go online to NCCN.org. National Comprehensive Cancer Network®, NCCN®, NCCN guidelines®, and all other NCCN Content are trademarks owned by the National Comprehensive Cancer Network Inc.
25. Ravaud A., de la Fouchardière C., Asselineau J. et al. Efficacy of sunitinib in advanced medullary thyroid carcinoma: intermediate results of phase II THYSU. *Oncologist* 2010;15(2):212–3. DOI: 10.1634/theoncologist.2009-0303.
26. Capdevila J., Iglesias L., Halperin I. et al. Sorafenib in metastatic thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer* 2012;19(2):209–16. DOI: 10.1530/ERC-11-0351.
27. Bible K.C., Suman V.J., Molina J.R. et al. Endocrine malignancies disease oriented group, mayo clinic cancer center, and the mayo Phase 2 Consortium. A multicenter phase 2 trial of pazopanib in metastatic and progressive medullary thyroid carcinoma: MC057H. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(5):1687–93. DOI: 10.1210/jc.2013-3713.
28. Lim S.M., Chung W.Y., Nam K.H. et al. An open label, multicenter, phase II study of dovitinib in advanced thyroid cancer. *Eur J Cancer* 2015;51(12):1588–95. DOI: 10.1016/j.ejca.2015.05.020.
29. Schlumberger M., Jarzab B., Cabanillas M.E. et al. A phase II trial of the multi-targeted tyrosine kinase inhibitor lenvatinib (E7080) in advanced medullary thyroid cancer. *Clin Cancer Res* 2016;22(1):44–53. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1127.
30. Marchand L., Nozières C., Walter T. et al. Combination chemotherapy with 5-fluoro-

- uracil and dacarbazine in advanced medullary thyroid cancer, a possible alternative? *Acta Oncol* 2016;55(8):1064–6. DOI: 10.3109/0284186X.2016.1157264.
31. Deutschbein T., Matuszczyk A., Moeller L.C. et al. Treatment of advanced medullary thyroid carcinoma with a combination of cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine: a single-center experience. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2011;119(9):540–3. DOI: 10.1055/s-0031-1279704.
 32. Vitale G., Tagliaferri P., Caraglia M. et al. Slow release lanreotide in combination with interferon-alpha2b in the treatment of symptomatic advanced medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(3):983–8.
 33. ClinicalTrials.gov. Trial of LBH589 in metastatic thyroid cancer. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01013597, <https://clinicaltrials.gov/>. [accessed 06.16.17].
 34. ClinicalTrials.gov. Personalized cancer therapy for patients with metastatic medullary thyroid cancer. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02363647, <https://clinicaltrials.gov/>. [accessed 01.19.17].
 35. ClinicalTrials.gov. Phase II study of tipifarnib in squamous head and neck cancer with HRAS mutations. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02383927, <https://clinicaltrials.gov/>. [accessed 06.16.17].
 36. ClinicalTrials.gov. G16207 for advanced medullary thyroid cancer. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01856920, <https://clinicaltrials.gov/> [accessed 06.16.17].
 37. ClinicalTrials.gov. Study of pembrolizumab (MK3475) in participants with advanced solid tumors (MK3475158/KEY-NOTE158). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02628067, <https://clinicaltrials.gov/> [accessed 06.16.17].

Благодарность. Авторы благодарят Cricket Darby, PhD, из компании Connexion Healthcare (Ньютаун, Пенсильвания) за помощь при написании статьи; конфликт интересов отсутствует. Редактирование и дизайн статьи также выполнены Connexion Healthcare.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Marcia Brose, Keith C. Bible, Laura Q.M. Chow, Jill Gilbert и Carolyn Grande являются консультантами Sanofi Genzyme. Robert I. Haddad получал поддержку исследования от Merck, Bristol-Myers Squibb, Celgene, AstraZeneca и Pfizer и является консультантом Sanofi Genzyme, Merck, AstraZeneca, Eisai, Bristol-Myers Squibb, Pfizer и Celgene.

Francis. Worden получал финансовую поддержку в качестве заместителя главного исследователя и участника заседаний консультативного совета от Merck, в качестве заместителя главного исследователя – от Bristol-Myers Squibb, в качестве участника заседаний консультативного совета – от Genzyme.

Биопсия сигнальных лимфатических узлов с применением непрямого лимфосцинтиграфического метода при раке слизистой оболочки полости рта cT1–2N0M0: результаты одноцентрового исследования

Ш.И. Мусин, С.В. Осокин, Т.Г. Яценко, А.В. Султанбаев, М.М. Замилов, М.М. Вахитов, В.В. Ильин

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

Контакты: Шамиль Исмагилович Мусин musin_shamil@mail.ru

Цель исследования – оценить возможность определения сигнального лимфатического узла (СЛУ) при раке полости рта (cT1–2N0M0) лимфосцинтиграфическим методом.

Материалы и методы. В 2016–2018 гг. проведено определение СЛУ у 23 пациентов с раком полости рта (cT1–2N0M0): у 15 – с раком языка, у 8 – с раком дна полости рта. СЛУ определяли лимфосцинтиграфическим методом – путем перитуморального введения радиофармпрепарата «Технефит» в дозе от 40 до 80 МБк в зависимости от сроков проведения биопсии. Визуализацию СЛУ осуществляли методом планарной сцинтиграфии и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, совмещенной с рентгеновской компьютерной томографией. Интраоперационно СЛУ выявляли путем радиометрии с применением гамма-зонда.

Результаты. При раке дна полости рта СЛУ был идентифицирован только у 2 (25 %) из 8 пациентов, при раке языка – у 14 (93,3 %) из 15 пациентов. Всего при раке языка обнаружено 17 СЛУ. У 4 (26,7 %) из 15 пациентов выявлены метастазы в СЛУ. Ложноотрицательные результаты получены в 6,7 % случаев.

Заключение. Биопсия СЛУ с применением лимфосцинтиграфического метода имеет высокую диагностическую значимость для определения ранних стадий рака языка.

Ключевые слова: рак языка, сигнальный лимфатический узел, метастазы, биопсия, лимфосцинтиграфия

Для цитирования: Мусин Ш.И., Осокин С.В., Яценко Т.Г. и др. Биопсия сигнальных лимфатических узлов с применением непрямого лимфосцинтиграфического метода при раке слизистой оболочки полости рта cT1–2N0M0: результаты одноцентрового исследования. Опухоли головы и шеи 2019;9(1):68–73.

DOI: 10.17650/2222-1468-2019-9-1-68-73

A biopsy of the signaling lymph node in case of early oral cancer (cT1–2N0M0) by the lymphoscintigraphic method: one center study

Sh.I. Musin, S.V. Osokin, T.G. Yatsenko, A.V. Sultanbaev, M.M. Zamilov, M.M. Vakhitov, V.V. Ilyin

Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1 Oktyabrya Ave., Ufa 450054, Russia

The study objective is to evaluate the possibility of determining the signaling lymph node (SLN) in oral cancer (T1–2N0M0) with lymphoscintigraphic method.

Materials and methods. In 2016–2018, SLNs were determined for 23 patients with oral cancer (cT1–2N0M0): for 15 patients with cancer of the tongue, for 8 patients with cancer of the floor of the mouth cavity. SLNs were determined by radiolymphoscintigraphic method by peritumoral administration of Tehnefit radiopharmaceutical in a dose of 40 to 80 MBq, depending on the timing of the signal lymph node biopsy. Visualization of the signaling lymph node was carried out by planar scintigraphy and single-photon emission computed tomography combined with x-ray computed tomography. Intraoperative SLN was detected using intraoperative radiometry using a gamma probe.

Results. In cancer of the floor of the mouth, SLNs were identified only in 2 (25 %) of 8 cases. In cancer of the language, SLN were identified in 14 (93.3 %) of 15 cases. In total, SLNs were diagnosed with cancer in 17 patients. In 4 (26.7 %) of 15 patients, cancer metastases in SLNs were identified. False negative results were obtained in 6.7 % of cases.

Conclusion. A biopsy of the SLN by the lymphoscintigraphic method has a high diagnostic value for staging the early stages of cancer of the tongue.

Key words: cancer of the tongue, signaling lymph node, metastases, biopsy, lymphoscintigraphy

For citation: Musin Sh.I., Osokin S.V., Yatsenko T.G. et al. A biopsy of the signaling lymph node in case of early oral cancer (cT1–2N0M0) by the lymphoscintigraphic method: one center study. Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2019;9(1):68–73.

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения, при сохранении современных темпов прироста населения и показателей заболеваемости раком полости рта и губы к 2040 г. число больных раком полости рта и губы достигнет 545 тыс. Если не произойдет кардинальных изменений в ранней диагностике и лечении рака полости рта и губы, в 2040 г. от него умрут 275 тыс. человек, большинство которых составят больные раком полости рта [1].

Неудовлетворительные результаты лечения рака полости рта во многом определяют агрессивный характер его локорегионарного распространения. Наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах и их распространение — наиболее важный прогностический фактор [2]. Несмотря на условно благоприятный прогноз у пациентов с I и II стадиями, у них также сохраняется риск регионарного метастазирования, которое носит скрытый характер. Выявление скрытых метастазов остается за пределами диагностических возможностей ультразвукового исследования, рентгеновской компьютерной (КТ), магнитно-резонансной и позитронно-эмиссионной томографии [3]. По данным разных авторов, частота скрытого регионарного метастазирования при раке полости рта T1–2 составляет от 10 до 38 %, что существенно влияет на выживаемость [4, 5].

В целом стратегия ведения больных с клинической стадией N0 рака полости рта определяется риском регионарного метастазирования. По данным М.Н. Weiss и соавт., ожидаемая эффективность лимфодиссекции выше, чем эффективность стратегии ожидания и облучения путей лимфооттока при риске метастазирования >20 % [6]. М. Окуга и соавт. отмечают, что ожидаемая эффективность лимфодиссекции выше, чем эффективность стратегии ожидания, при риске метастазирования >40 % [7]. Многие исследования продемонстрировали, что общая выживаемость не различалась в группе наблюдения и группе больных, перенесших электролитивную шейную лимфодиссекцию. Таким образом, выбор стратегии наблюдения в большинстве случаев рака полости рта ранних стадий был вполне обоснован, поскольку позволял избежать ненужных операций [8]. В проспективном рандомизированном исследовании, проведенном в медицинском центре Тата Мемориал (Tata Memorial Hospital, Мумбаи, Индия), напротив, выявлено увеличение не только общей, но и безрецидивной выживаемости у больных, у которых была выполнена электролитивная шейная лимфодиссекция, по сравнению с показателями группы наблюдения [9]. Но не стоит забывать, что шейная лимфодиссекция сопряжена с риском развития типичных хирургических осложнений (кровотечения, нагноения и т. п.), а также специфических осложнений (повреждения спинальной части добавочного нерва). По данным ряда авторов, частота этих осложнений колеблется от 7 до 77 % [10, 11].

Как альтернатива шейной лимфодиссекции в клиническую практику широко внедряется метод биопсии сигнального лимфатического узла (СЛУ). Данная методика основана на представлении о том, что первичная опухоль преимущественно метастазирует в одну группу лимфатических узлов — сигнальных, прежде чем распространиться на другие лимфатические узлы. Данная концепция и основанная на ней методика биопсии СЛУ показали свою состоятельность при раке молочной железы и меланоме, причем с высокой информативностью. Впоследствии биопсия СЛУ также была широко внедрена в клиническую практику для диагностики ранних стадий рака полости рта и внесена в национальные клинические рекомендации ряда стран [12–15].

Цель исследования — оценить возможность определения сигнального СЛУ при раке полости рта (сT1–2N0M0) лимфосцинтиграфическим методом.

Материалы и методы

Проведен анализ результатов биопсии СЛУ, выполненной в 2016–2018 гг. у 23 пациентов (9 мужчин и 14 женщин) с раком полости рта (сT1–2N0M0): у 8 — с раком дна полости рта, у 15 — с раком языка. Средний возраст пациентов составил 56,7 года.

Биопсию СЛУ выполняли по протоколу, утвержденному этическим комитетом Республиканского клинического онкологического диспансера (Уфа, Башкортостан), который почти полностью соответствует зарубежным практическим рекомендациям [11].

Паратуморально на условных 3, 6, 9, 12 ч инсулиновым шприцем вводили одинаковое количество радиофармпрепарата (РФП) «Технефит», содержащего ^{99m}Tc : в день операции — с активностью 20–40 МБк, за день до операции — с активностью 40–80 МБк. Количество РФП колебалось от 0,4 до 1 мл.

Через 6 ч проводили планарную сцинтиграфию (рис. 1), однофотонную эмиссионную компьютерную

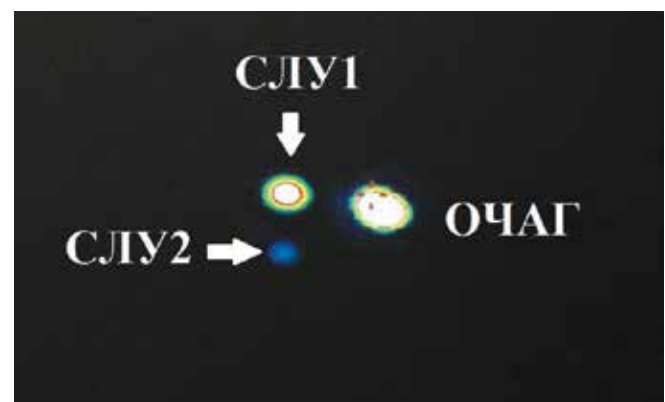


Рис. 1. Сцинтиграфия через 6 ч после введения радиофармпрепарата: первичный очаг, 1-й (СЛУ1) и 2-й (СЛУ2) сигнальные лимфатические узлы

Fig. 1. Scintigraphy 6 hours after the injection of the radiopharmaceutical: the primary focus, 1st (СЛУ1) and 2nd (СЛУ2) signal lymph node

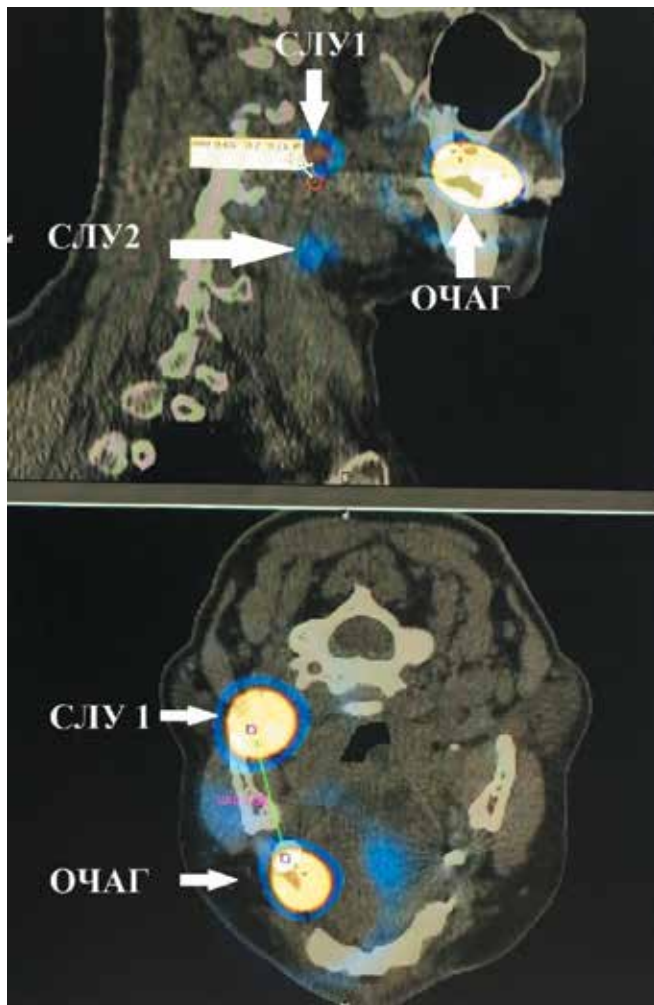


Рис. 2. Сцинтиграфия и однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с компьютерной томографией, через 6 ч после введения радиофармпрепарата: первичный очаг, 1-й (СЛУ1) и 2-й (СЛУ2) сигнальные лимфатические узлы

Fig. 2. Scintigraphy and single-photon emission computed tomography combined with x-ray computed tomography 6 hours after the injection of the radiopharmaceutical: the primary focus, 1st (СЛУ1) and 2nd (СЛУ2) signal lymph node

томографию, совмещенную с компьютерной томографией (ОФЭКТ-КТ), с целью выявления СЛУ и определения его локализации (рис. 2). При ОФЭКТ-КТ на коже маркировали примерную локализацию СЛУ.

После удаления первичного очага интраоперационно определяли локализацию СЛУ с помощью гамма-зонда Gamma Finder II (World of Medicine GmbH, Германия) чрескожно (рис. 3). По силовым линиям проводили разрез длиной от 2 до 4 см и в ране с помощью гамма-зонда определяли лимфатический узел, являющийся источником излучения РФП. Выполняли биопсию данного СЛУ, после чего гамма-зондом повторно определяли наличие источника сигнала РФП. При отсутствии источника сигнала процедуру завершали, а при обнаружении дополнительных СЛУ



Рис. 3. Определение сигнального лимфатического узла с помощью гамма-зонда

Fig. 3. Determination of the signal lymph node using a gamma probe

проводили их биопсию. При выявлении 2 и более СЛУ их маркировали отдельно с фиксацией интенсивности сигнала.

Удаленные СЛУ направляли на срочное или плановое гистологическое исследование. В случае обнаружения метастаза рака в СЛУ при срочном гистологическом исследовании незамедлительно выполняли шейную лимфодиссекцию. При обнаружении метастаза рака в СЛУ при плановом гистологическом исследовании шейную лимфодиссекцию осуществляли не позднее 3 нед после 1-й операции.

Результаты и обсуждение

В нашей работе определение СЛУ проводилось непрямым лимфосцинтиграфическим методом — путем введения радиофармпрепарата, содержащего ^{99m}Tc , и регистрации его накопления с использованием планарной сцинтиграфии, ОФЭКТ-КТ и гамма-зонда. Планарная сцинтиграфия позволяла выявить наличие СЛУ, а ОФЭКТ-КТ — с высокой точностью определить их расположение. В метаанализе Т.М. Govers и соавт. отмечено, что об использовании планарной лимфосцинтиграфии и гамма-зонда для обнаружения СЛУ сообщалось во многих публикациях, тогда как краситель и ОФЭКТ-КТ использовались реже — соответственно в 6 и 3 исследованиях из 21 [16]. По данным S.K. Naegle и соавт., планарной сцинтиграфии и интраоперационного применения гамма-зонда достаточно для визуализации СЛУ [17]. Напротив, результаты, полученные A. Vilde и соавт. [18], I.J. den Toom и соавт. [19], свидетельствуют о высокой значимости ОФЭКТ-КТ для точного обнаружения локализации СЛУ.

Выявить СЛУ при раке дна полости рта удалось только у 2 (25 %) из 8 пациентов. Зарубежные коллеги

также сталкивались с трудностями при попытках обнаружить СЛУ при раке дна полости рта [20]. При данной локализации рака из-за близости первичного очага и СЛУ происходит так называемое засвечивание СЛУ сигналом от первичного очага, что не позволяет его выявить. I.J. den Toom и соавт. отмечают, что проведение ОФЭКТ-КТ повысило частоту обнаружения СЛУ, расположенных близко к первичному очагу, и дополнительных СЛУ 2-го и 3-го эшелона. При раке дна полости рта более часто были получены ложноотрицательные результаты, чем при раке языка – соответственно в 2 (10,5 %) из 19 и в 2 (5,1 %) из 39 случаев [19]. В нашем исследовании существенные затруднения связаны, как мы считаем, с достаточно большим размером частиц коллоида «Технефита» (200–1000 нм). За рубежом применяются содержащие ^{99m}Tc препараты Nanocoll, Nanocis с размером частиц коллоида соответственно <80 и <100 нм. Размер частиц коллоида крайне важен для лимфосцинтиграфии. Так, частицы размером <5 нм легко проникают через капиллярные мембраны и попадают в кровеносное русло, минуя лимфатический коллектор. Более крупные частицы (>500 нм) медленнее попадают в афферентные лимфатические сосуды и плохо накапливаются в лимфатических узлах [21]. Возможно, применения крупных частиц коллоида в рамках одно- и двухдневного протокола недостаточно для адекватного накопления РФП в СЛУ; это требует дальнейшего изучения.

При раке языка СЛУ были идентифицированы у 14 (93,3 %) из 15 пациентов. Этот результат в целом соответствует данным метаанализа, в котором частота обнаружения СЛУ варьирует от 91,7 до 100 % [16]. Всего было выявлено 17 СЛУ, в том числе у 2 пациентов – по 3 СЛУ, у 1 пациента – 2 СЛУ, у 9 пациентов – по 1 СЛУ. В среднем на 1 пациента приходилось 1,2 СЛУ, тогда как в исследовании SENT (Sentinel European Node Trial) было удалено в среднем 3,2 СЛУ на 1 пациента [12].

Во всех случаях расположение СЛУ было ипсилатеральным; контралатеральных СЛУ не обнаружили. Этот результат также ставит много вопросов о выявлении контралатеральных СЛУ. В исследовании SENT удалось выявить билатеральное расположение СЛУ в 10 % случаев и только контралатеральные СЛУ – в 2,4 % [12].

В 4 случаях СЛУ располагались в лимфатических узлах шеи I уровня, в 7 случаях – II уровня, в 3 случаях – III уровня. Локализация выявленных СЛУ соответствует преимущественным уровням метастазирования рака полости рта.

У 4 (26,7 %) из 14 пациентов обнаружены макрометастазы в СЛУ. У 11 (73,7 %) из 14 больных

метастазы в СЛУ выявлены не были. У 1 (11,1 %) из 9 пациентов выявлен метастаз в СЛУ при локализации первичной опухоли в теле (передних двух третях) языка, у 3 (50 %) из 6 больных метастазы в СЛУ определены при локализации первичной опухоли в задней трети языка. В исследовании SENT частота регионарного метастазирования была одинаковой при локализации первичной опухоли как в передних, так и в задних отделах языка [12].

У 2 пациентов метастазы выявлены при срочном гистологическом исследовании СЛУ методом замороженных срезов; у них незамедлительно была проведена диссекция шейных лимфатических узлов I–V уровней. Вопрос о преимуществах планового и срочного гистологических исследований остается спорным. По некоторым данным, гистологическое исследование замороженных срезов имеет информативность, сопоставимую с информативностью планового исследования, при выявлении макрометастазов, но не при поиске микрометастазов и изолированных опухолевых клеток [22].

У 2 пациентов метастазы обнаружены при плановом гистологическом исследовании с окраской гематоксилином и эозином; в таких случаях шейная лимфодиссекция была проведена в отсроченном порядке в течение 3 нед после 1-го оперативного вмешательства согласно рекомендациям [11]. У всех пациентов с учетом наличия регионарных метастазов была проведена адьювантная лучевая терапия.

Срок наблюдения больных раком языка после биопсии СЛУ составил от 4 до 26 мес. У 1 (6,7 %) из 14 пациентов после биопсии СЛУ получен ложноотрицательный результат, на 6-й месяц наблюдения диагностированы регионарные метастазы. У этого пациента СЛУ был обнаружен на II уровне справа. В ходе наблюдения у пациента диагностирован неподвижный метастаз в лимфатическом узле III уровня. С учетом клинических данных и данных визуализации (ультразвукового исследования, КТ с контрастированием) случай был признан нерезектабельным.

Заключение

Биопсия СЛУ при ранних стадиях рака языка (сT1–2N0M0) позволяет минимально инвазивно выявить регионарные метастазы, определить их распространенность без выполнения электрошейной лимфодиссекции. Этот метод дает возможность установить гистологический статус СЛУ и избежать объемных вмешательств на шейном лимфатическом коллекторе у 70 % пациентов при раке языка на ранних стадиях.

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

1. The Global Cancer Observatory. Available at: <http://gco.iarc.fr>.
2. Layland M.K., Sessions D.G., Lenox J. The influence of lymph node metastasis in the treatment of squamous cell carcinoma of the oral cavity, oropharynx, larynx, and hypopharynx: N0 versus N+. *Laryngoscope* 2005;115(4):629–39. DOI: 10.1097/01.mlg.0000161338.54515.b1. PMID: 15805872.
3. Stoeckli S.J., Haerle S.K., Strobel K. et al. Initial staging of the neck in head and neck squamous cell carcinoma: a comparison of CT, PET/CT, and ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology. *Head Neck* 2012;34(4):469–76. DOI: 10.1002/hed.21764. PMID: 21604319.
4. Hakeem A.H., Pradhan S.A., Tubachi J., Kannan R. Outcome of per oral wide excision of T1-2 N0 localized squamous cell cancer of the buccal mucosa – analysis of 156 cases. *Laryngoscope* 2013;123(1):177–80. DOI: 10.1002/lary.23707. PMID: 22952001.
5. Koerdts S., Röckl J., Rommel N. et al. Lymph node management in the treatment of oral cancer: analysis of a standardized approach. *J Craniomaxillofac Surg* 2016;44(10):1737–42. DOI: 10.1016/j.jcms.2016.08.002. PMID: 27580851.
6. Weiss M.H., Harrison L.B., Isaacs R.S. Use of decision analysis in planning a management strategy for the stage N0 neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1994;120(7):699–702. DOI: 10.1001/archotol.1994.01880310005001. PMID: 8018319.
7. Okura M., Aikawa T., Sawai N.Y. et al. Decision analysis and treatment threshold in a management for the N0 neck of the oral cavity carcinoma. *Oral Oncol* 2009;45(10):908–11. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2009.03.013. PMID: 19457712.
8. Duvvuri U., Simental A.A. Jr, D'Angelo G. Elective neck dissection and survival in patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx. *Laryngoscope* 2004;114(12):2228–34. DOI: 10.1097/01.mlg.0000149464.73080.20. PMID: 15564851.
9. D'Cruz A.K., Vaish R., Kapre N., Dandekar M. et al. Elective versus therapeutic neck dissection in node-negative oral cancer. *N Engl J Med* 2015;373(6):521–29. DOI: 10.1056/NEJMoa1506007. PMID: 26027881.
10. Umeda M., Shigeta T., Takahashi H. et al. Shoulder mobility after spinal accessory nerve-sparing modified radical neck dissection in oralcancer patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2010;109(6):820–4. DOI: 10.1016/j.tripleo.2009.11.027. PMID: 20299249.
11. Alkureishi L.W., Burak Z., Alvarez J.A. et al. Joint practice guidelines for radionuclide lymphoscintigraphy for sentinel node localization in oral/oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2009;16(11):3190–210. DOI: 10.1245/s10434-009-0726-8. PMID: 19795174.
12. 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. PMID: 26597442.
13. Cramer J.D., Sridharan S., Ferris R.L. Sentinel lymph node biopsy versus elective neck dissection for stage I to II oral cavity cancer. *Laryngoscope* 2019;129(1):162–9. DOI: 10.1002/lary.27323. PMID: 30284248.
14. Civantos F.J., Zitsch R.P., Schuller D.E. et al. Sentinel lymph node biopsy accurately stages the regional lymph nodes for T1–T2 oral squamous cell carcinomas: results of a prospective multi-institutional trial. *J Clin Oncol* 2010;28(8):1395–400. DOI: 10.1200/JCO.2008.20.8777. PMID: 20142602.
15. National Comprehensive Cancer Network. Available at: <https://www.nccn.org>.
16. Govers T.M., Hannink G., Merks M.A. et al. Sentinel node biopsy for squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx: a diagnostic meta-analysis. *Oral Oncol* 2013;49(8):726–32. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2013.04.006. PMID: 23680537.
17. Haerle S.K., Hany T.F., Strobel K. et al. Is there an additional value of SPECT/CT over planar lymphoscintigraphy for sentinel node mapping in oral/oropharyngeal squamous cell carcinoma? *Ann Surg Oncol* 2009;16(11):3118–24. DOI: 10.1245/s10434-009-0632-0. PMID: 19636629.
18. Bilde A., Von Buchwald C., Mortensen J. et al. The role of SPECT-CT in the lymphoscintigraphic identification of sentinel nodes in patients with oral cancer. *Acta Otolaryngol* 2006;126(10):1096–103. DOI: 10.1080/00016480600794453. PMID: 16923717.
19. Den Toom I.J., van Schie A., van Weert S. et al. The added value of SPECT-CT for the identification of sentinel lymph nodes in early stage oral cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44(6):998–1004. DOI: 10.1007/s00259-017-3613-8. PMID: 28132110.
20. Ross G.L., Soutar D.S., MacDonald D.G. et al. Sentinel node biopsy in head and neck cancer: preliminary results of a multicenter trial. *Ann Surg Oncol* 2004;11(7):690–6. DOI: 10.1245/ASO.2004.09.001. PMID: 15197011.
21. Uren R.F., Thompson J.F., Howman-Giles R.B. *Lymphatic drainage of the skin and breast*. Singapore: Harwood Academic Publishers, 1999. Pp. 40–49.
22. Vorburger M.S., Broglie M.A., Soltermann A. Validity of frozen section in sentinel lymph node biopsy for the staging in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *J Surg Oncol* 2012;106(7):816–9. DOI: 10.1002/jso.23156. PMID: 22585742.

Вклад авторов

Ш.И. Мусин: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста статьи;

С.В. Осокин: получение данных для анализа, написание текста статьи;

Т.Г. Яценко: получение данных для анализа, анализ полученных данных;

А.В. Султанбаев: получение данных для анализа;

М.М. Замиллов: получение данных для анализа;

М.А. Вахитов: получение данных для анализа;

В.В. Ильин: получение данных для анализа.

Authors' contributions

Sh.I. Musin: reviewing of publications of the article's theme, analysis of the data, article writing;

S.V. Osokin: obtaining data for analysis, article writing;

T.G. Yatsenko: obtaining data for analysis, analysis of the data;

A.V. Sultanbaev: obtaining data for analysis;

M.M. Zamilov: obtaining data for analysis;

M.A. Vakhitov: obtaining data for analysis;

V.V. Ilyin: obtaining data for analysis.

ORCID авторов/ORCID of authors

Ш.И. Мусин/Sh.I. Musin: <https://orcid.org/0000-0003-1185-977X>

С.В. Осокин/S.V. Osokin: <https://orcid.org/0000-0003-4639-962X>

Т.Г. Яценко/T.G. Yatsenko: <https://orcid.org/0000-0002-8582-2526>

А.В. Султанбаев/A.V. Sultanbaev: <https://orcid.org/0000-0003-0996-5995>

М.М. Замиллов/M.M. Zamilov: <https://orcid.org/0000-0003-0918-3993>

М.А. Вахитов/M.A. Vakhitov: <https://orcid.org/0000-0001-9795-3729>

В.В. Ильин/V.V. Ilyin: <https://orcid.org/0000-0003-1334-5887>

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.

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

Статья поступила: 19.01.2019. **Принята к публикации:** 18.02.2019.

Article received: 19.01.2019. **Accepted for publication:** 18.02.2019.

Послеоперационная конформная лучевая терапия в лечении местно-распространенного плоскоклеточного орофарингеального рака

Н.В. Канищева¹, Д.В. Сикорский¹, Д.В. Скамницкий¹, К.В. Базанов¹, А.В. Масленникова², С.О. Подвязников³

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

²ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;
Россия, 603005 Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1;

³ФГБОУ 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 – обосновать необходимость индивидуального выбора плана облучения у пациентов с местно-распространенным плоскоклеточным орофарингеальным раком после проведения многокомпонентной операции с целью уменьшения выраженности лучевых реакций и повреждений.

Материалы и методы. В исследование включены данные 64 пациентов с первичным местно-распространенным орофарингеальным раком, прошедших комбинированное лечение в Нижегородском областном клиническом онкологическом диспансере с 2013 по 2018 г. Лучевая терапия проводилась у пациентов после операций. В 1-ю группу вошли 30 пациентов, подвергшихся конформному облучению. Во 2-ю группу включены 34 пациента, подвергшихся конвенциональному облучению.

Результаты. При проведении конформной лучевой терапии мукозиты I степени наблюдались у 2 (6,6 %) пациентов, II степени – у 25 (83,4 %), III–IV степени – у 3 (10 %). Лучевые реакции в 1-й группе развивались при достижении дозы 30 Гр, а во 2-й группе – 20 Гр. Во 2-й группе лучевые реакции были более выраженными. Мукозиты II степени после конвенционального облучения зарегистрированы у 21 (61,7 %) пациента, III–IV степени – у 13 (38,3 %), из них у 8 (23,5 %) лучевое лечение проводилось по расщепленной программе. Частичный некроз лоскута произошел в 1-й группе у 1 (3,3 %) пациента, во 2-й группе – у 4 (11,8 %).

Заключение. Конформная лучевая терапия, в т. ч. с модулированной интенсивностью, имеет лучшее изодозное распределение с минимальным воздействием на окружающие здоровые ткани и сосудистую ножку использованного трансплантата после многокомпонентных операций. Такой вариант облучения позволяет уменьшить риск развития лучевых реакций и осложнений, требующих дорогостоящей сопроводительной терапии, а зачастую и вынуждающих проводить лечение по расщепленной программе.

Ключевые слова: орофарингеальный рак, лучевая терапия, IMRT, сегментарная резекция, пекторальный лоскут, хирургическое лечение

Для цитирования: Канищева Н.В., Сикорский Д.В., Скамницкий Д.В. и др. Послеоперационная конформная лучевая терапия в лечении местно-распространенного плоскоклеточного орофарингеального рака. Опухоли головы и шеи 2019;9(1):74–8.

DOI: 10.17650/2222-1468-2019-9-1-74-78

Postoperative conformal radiotherapy of locally advanced squamous-cell oropharyngeal cancer

N.V. Kanishcheva¹, D.V. Sikorsky¹, D.V. Skamnitsky¹, K.V. Bazanov¹, A.V. Maslennikova², S.O. Podvaznikov³

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

²Privolzhskiy Research Medical University; 10/1 Minin & Pozharsky Sq., Nizhny Novgorod 603950, Russia;

³Russian 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 demonstrate the necessity of individual selection of radiation plan in patients with locally advanced squamous-cell oropharyngeal cancer after multicomponent operation to decrease radioreactions and radiation injuries.

Materials and methods. The study included data on 64 patients with primary locally advanced oropharyngeal cancer after combination treatment at the Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncological Dispensary in 2013–2018. Radiation treatment was performed after surgeries. The 1st group included 30 patients who underwent conformal radiation using linear accelerators. The 2nd group included 34 patients who underwent conventional radiation.

Results. For conformal radiotherapy, grade I mucositis was observed in 2 (6.6 %) patients, grade II – in 25 (83.4 %) patients, grade III–IV – in 3 (10 %) patients. In the 1st group, radioreactions developed at dose 30 Gy, in the 2nd group at 20 Gy. In the 2nd group, radioreactions

were more severe. Grade II mucositis after conventional radiation were observed in 21 (61.7 %) patients, grade III–IV – in 13 (38.3 %) patients, among them 8 (23.5%) received split-course radiotherapy. Partial necrosis of the flap was detected in 1 (3.3 %) patient in the 1st group and in 4 (2.9 %) patients in the 2nd group.

Conclusion. Conformal radiotherapy, including modulated intensity, is characterized by better isodose distribution with minimal effect on the surrounding healthy tissue and vascular pedicle of the transplant after multicomponent operations. This type of radiation allows to decrease the risk of radioreactions and complications requiring expensive accompanying therapy or even split-course treatment.

Key words: oropharyngeal cancer, radiotherapy, IMRT, segmental resection, pectoral flap, surgical treatment

For citation: Kanishcheva N.V., Sikorsky D.V., Skamnitky D.V. et al. Postoperative conformal radiotherapy of locally advanced squamous-cell oropharyngeal cancer. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2019;9(1):74–8.

Введение

Один из основных методов лечения плоскоклеточного орофарингеального рака – сочетание хирургического лечения и лучевой терапии (ЛТ), которое применяется в 60–70 % случаев [1].

Эффективность ЛТ обусловлена радиочувствительностью плоскоклеточного рака. Она также увеличивается по мере внедрения новых методов высокоточного подведения ионизирующего излучения, а также новых способов радиомодификации. Облучение в послеоперационном периоде обеспечивает контроль над микрометастазами в ложе удаленной первичной опухоли и зонах регионарного лимфооттока [2].

Методы высокоточного подведения ионизирующего излучения: 3D-конформной ЛТ, ЛТ с модулированием интенсивности (intensity-modulated radiotherapy, IMRT), с модулированием объема облучения (volumetric modulated arc therapy), с визуальным контролем (image-guided radiation therapy) и др. – позволяют значительно сократить объем вынужденно облучаемых здоровых тканей и в то же время обеспечивают подведение запланированных доз ионизирующего излучения к мишени [1].

Преимущество послеоперационной ЛТ заключается в возможности выбирать объем и метод облучения на основе данных, полученных во время операции, и результатов патоморфологического исследования удаленной опухоли.

В объем облучения включают зоны субклинического распространения первичной опухоли или ее регионарного метастазирования [2].

Важным условием успеха ЛТ считается сохранение жизнеспособности нормальных тканей, находящихся в зоне облучения, а также уменьшение выраженности лучевых реакций и повреждений. Однако полностью исключить влияние ионизирующего излучения на окружающие ткани невозможно [4].

IMRT – «золотой стандарт» ЛТ плоскоклеточного рака в большинстве зарубежных клиник. В России накоплен большой опыт конвенционального облучения пациентов с этим заболеванием.

Цель исследования – обосновать необходимость индивидуального выбора плана облучения у пациентов

с местно-распространенным плоскоклеточным орофарингеальным раком после проведения многокомпонентной операции с целью уменьшения выраженности лучевых реакций и повреждений.

Материалы и методы

С 2013 по 2018 г. в Нижегородском областном клиническом онкологическом диспансере проведено обследование и лечение 64 пациентов с первичным местно-распространенным орофарингеальным раком (см. табл.). У них выполнена ЛТ после операции в составе комбинированного лечения (рис. 1–3). Всем больным для радиомодификации были назначены препараты платины.

В соответствии с характером ЛТ пациенты распределены по 2 группам. В 1-ю группу вошли 30 пациентов, которые подвергались конформному облучению на линейных ускорителях Clinac 600С и Novalis Tx (Varian, США). Во 2-ю группу включены 34 пациента, которые подвергались конвенциональному облучению на дистанционном гамма-терапевтическом аппарате Terabalt ASC 80 (UJR, Чехия).

В обеих группах распределение пациентов по характеру операций (органосохраняющих и многокомпонентных) соответствовало нормальному закону.

Распределение пациентов с местно-распространенным плоскоклеточным орофарингеальным раком по полу и возрасту

Distribution of patients with locally advanced squamous-cell oropharyngeal cancer per sex and age

Возраст Age	Мужчины Men	Женщины Women	Итого In subtotal
40–50 лет 40–50 years	11	3	14
50–60 лет 50–60 years	28	7	35
60–70 лет 60–70 years	10	5	15
<i>Всего In total</i>	49	15	64



Рис. 1. Опухоль ретромолярной области

Fig. 1. Tumor of the retromolar area



Рис. 2. Этап реконструкции пекторальным лоскутом

Fig. 2. Reconstruction with a pectoral flap



Рис. 3. Состояние пациентки после хирургического лечения перед проведением лучевой терапии

Fig. 3. Female patient after surgical treatment but prior to radiotherapy

При планировании ЛТ после многокомпонентной операции с формированием новой топографии предьявляются повышенные требования к процедуре оконтуривания облучаемой области.

У всех пациентов подготовка к ЛТ включала в себя позиционирование, иммобилизацию, топометрию (рис. 4), оконтуривание мишеней и органов риска, определение доз ионизирующего излучения и режимов фракционирования, планирование.

Для улучшения визуализации зоны облучения необходимо совмещение всех изображений, полученных при компьютерной и магнитно-резонансной



Рис. 4. Проведение топометрии

Fig. 4. Topometry

томографии и других диагностических исследованиях (ангиографии).

В послеоперационном периоде у всех пациентов ЛТ проводилась в срок, не превышающий 6 нед с момента операции. Суммарная очаговая доза облучения ложа опухоли и пораженных лимфатических узлов составила 60 Гр. Суммарная очаговая доза облучения лимфоколлекторов составила 50–56 Гр.

Расчет изоэффективных доз проводили при помощи линейно-квадратичной модели с учетом локализации орофарингеальной опухоли.

План облучения составляли с учетом лучевой нагрузки на органы риска по критериям QUANTEC (Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic) [3].

Дозное распределение при конвенциональной ЛТ характеризуется большей лучевой нагрузкой на окружающие опухоль здоровые ткани (рис. 5), в то время как дозное распределение при 3D-конформной ЛТ отличается более точным подведением к мишени и меньшей лучевой нагрузкой на прилегающие ткани: 95 % планируемого объема мишени получают не менее 95 % предписанной дозы, 2 % планируемого объема

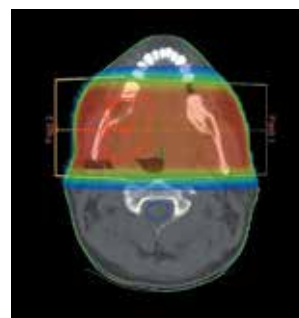


Рис. 5. Дозное распределение при конвенциональной лучевой терапии

Fig. 5. Dose distribution after conventional radiotherapy

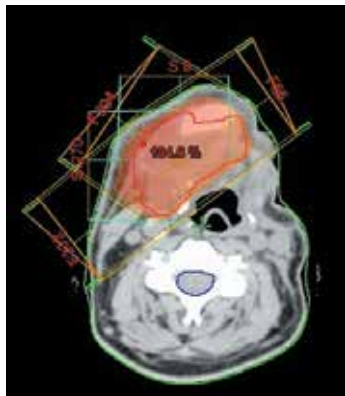


Рис. 6. Дозное распределение при 3D-конформной лучевой терапии
Fig. 6. Dose distribution for 3D conformal radiotherapy

мишени получают не более 106 % предписанной дозы, доза на спинной мозг 2 Гр (рис. 6).

Метод IMRT в случае необходимости облучения больших и сложных объемов обеспечивает необходимое покрытие в пределах толерантности зон риска. На рис. 7 показано дозное распределение при использовании IMRT: 98 % планируемого объема мишени получают не менее 95 % предписанной дозы, доза на спинной мозг 15 Гр (при допустимой дозе 50 Гр).

Результаты

Наиболее распространенным осложнением ЛТ, наблюдавшимся в 100 % случаев, был лучевой мукозит разной степени тяжести. Оценка тяжести мукозита (рис. 8) проводилась согласно классификации СТCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) (версии 4.03).

При проведении конформной ЛТ мукозит I степени наблюдался у 2 (6,6 %) пациентов, II степени – у 25 (83,4 %), III–IV степени – у 3 (10 %). Лучевые реакции в 1-й группе развивались при подведении дозы >30 Гр.

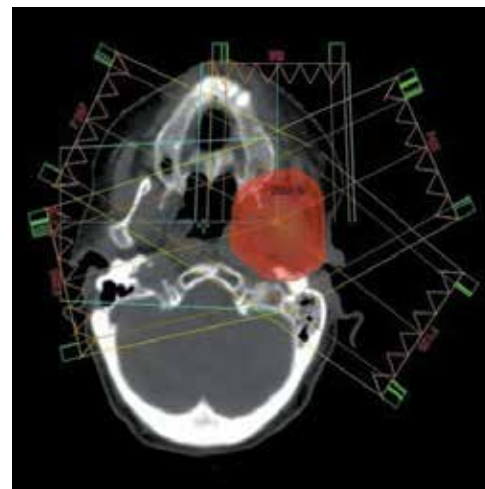
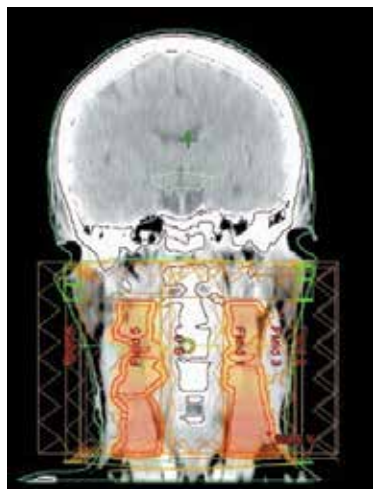
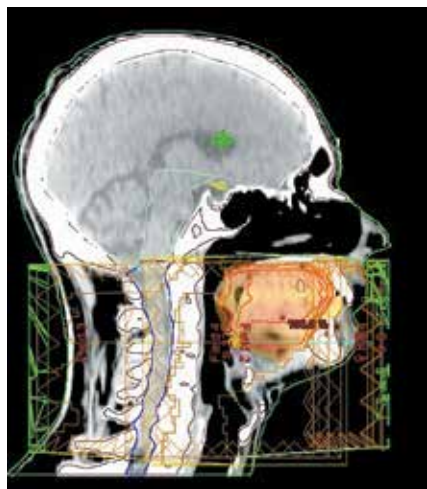


Рис. 7. Дозное распределение при конформной лучевой терапии с модулированной интенсивностью
Fig. 7. Dose distribution for conformal radiotherapy with modulated intensity

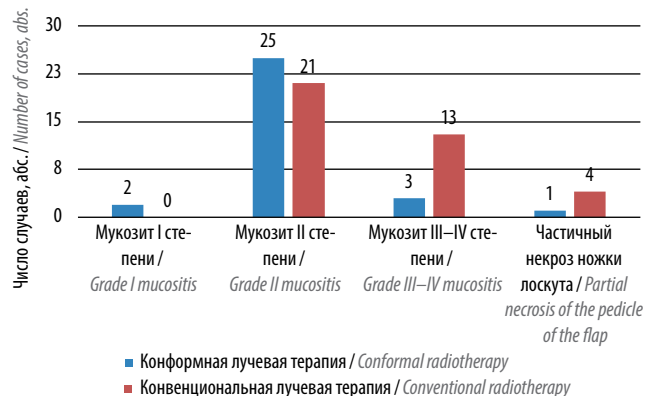


Рис. 8. Осложнения лучевой терапии у пациентов с местно-распространенным плоскоклеточным орофарингеальным раком
Fig. 8. Complications of radiotherapy in patients with locally advanced squamous-cell oropharyngeal cancer

При конвенциональной ЛТ лучевые реакции появлялись в более ранние сроки – при подведении дозы >20 Гр, они были более выраженными. Мукозит II степени выявлен у 21 (61,7 %) пациента, III–IV степени – у 13 (38,3 %), из них у 8 (23,5 %) ЛТ проводилась по расщепленной программе.

На фоне облучения пациентам с мукозитом II степени назначались нестероидные противовоспалительные средства, пациентам с мукозитами III степени – инфузионная терапия и нутритивная поддержка.

В обеих группах наблюдалось такое серьезное осложнение, как частичный некроз ножки лоскута: в 1-й группе – у 1 (3,3 %) пациента, во 2-й группе – у 4 (11,8 %), что потребовало госпитализации этих пациентов в хирургическое отделение.

Заключение

В настоящее время эффективной медикаментозной профилактики лучевых реакций не существует, поэтому

важной мерой по предотвращению их развития считается адекватное дозиметрическое планирование и точная реализация плана облучения в пределах толерантности нормальных тканей. Наиболее оптимальным методом для этого является конформная ЛТ [3].

Конформная ЛТ, в том числе IMRT, характеризуется наилучшим изодозным распределением

с минимальным воздействием на окружающие здоровые ткани и сосудистую ножку трансплантата после многокомпонентных операций. Такой вариант облучения позволяет уменьшить риск развития лучевых реакций и осложнений, требующих дорогостоящей сопроводительной терапии, а зачастую вынуждающих проводить лечение по расщепленной программе.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Терапевтическая радиология: национальное руководство. Под ред. А.Д. Каприна, Ю.С. Мардынского. М.: Гэотар-Медиа, 2018. 704 с. [Therapeutic radiology: national guidelines. Ed. by A.D. Kaprin, Yu.S. Mardynsky. Moscow: Geotar-Media, 2018. 704 p. (In Russ.)].
2. Рак ротоглотки. Клинические рекомендации. Доступно по: http://oncology-association.ru/files/clinical-guidelines_adults%C2%A0-%20projects2018/rak_rotoglotki_pr2018.pdf. [Cancer of the oropharynx. Clinical guidelines. Available at: http://oncology-association.ru/files/clinical-guidelines_adults%C2%A0-%20projects2018/rak_rotoglotki_pr2018.pdf. (In Russ.)].
3. QUANTEC Summary. Available at: <http://radio-oncology.com/doc/tablitisa-quantec-summary.doc>.
4. Ткачев С.И., Алиева С.Б. Химиолучевая терапия местнораспространенного рака головы и шеи. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2006;17(2 S1): 50–51. [Tkachev S.I., Alieva S.B. Chemoradiotherapy of locally advanced squamous cell head and neck cancer. Vestnik RONC im. N.N. Blokhina RAMN = Journal of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS 2006;17(2 S1):50–51. (In Russ.)].
5. Геворков А.Р., Бойко А.В., Болотина Л.В., Шашков С.В. Основные принципы ведения пациентов с мукозитом и дерматитом при лучевом лечении с лекарственной модификацией больших плоскоклеточным раком орофарингеальной области. Опухоли головы и шеи 2016;6(3):12–21. [Gevorkov A.R., Boyko A.V., Bolotina L.V., Shashkov S.V. Basic principles of managing radiation and drug induced mucositis and dermatitis for oropharyngeal squamous cell carcinoma. Opuholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2016;6(3):12–21. (In Russ.)].

Вклад авторов

Н.В. Канищева: проведение лучевой терапии, разработка дизайна исследования, получение данных и их анализ, обзор публикаций, написание статьи;

Д.В. Сикорский: проведение хирургического лечения, разработка дизайна исследования, получение, анализ данных, обзор публикаций, написание статьи;

Д.В. Скамницкий: получение и анализ данных, проведение лучевой терапии, написание статьи;

К.В. Базанов: получение данных, проведение хирургического лечения;

А.В. Масленникова: получение данных и их анализ, проведение лучевой терапии, написание статьи;

С.О. Подвязников: разработка дизайна исследования, научное редактирование статьи.

Authors' contributions

N.V. Kanishcheva: radiotherapy, developing the research design, obtaining data and analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme, article writing;

D.V. Sikorsky: surgical treatment, developing the research design, analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme, article writing;

D.V. Skamnitsky: obtaining data and analysis of the obtained data, radiotherapy, article writing;

K.V. Bazanov: obtaining data for analysis, surgical treatment;

A.V. Maslennikova: obtaining data and analysis of the obtained data, radiotherapy, article writing;

S.O. Podvyaznikov: article writing, scientific editing of the article.

ORCID авторов/ORCID of authors

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

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

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

К.В. Базанов/K.V. Bazanov: <https://orcid.org/0000-0001-5932-282x>

А.В. Масленникова/A.V. Maslennikova: <https://orcid.org/0000-0003-0434-4372>

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

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: 12.02.2019. **Принята к публикации:** 11.03.2019.

Article received: 12.02.2019. **Accepted for publication:** 11.03.2019.

Патогенез хронических воспалительных процессов в челюстно-лицевой области (периимплантита и пародонтита) и плоскоклеточного рака полости рта: сходство и различия (обзор литературы)

А.М. Аванесов^{1,2}, Ю.Г. Седов¹, М.Е. Балашова¹

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;

²ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Профсоюзная, 86

Контакты: Юрий Георгиевич Седов sedov135@gmail.com

В настоящее время внутрикостная имплантация — один из наиболее широко применяемых методов устранения различных дефектов зубных рядов. Несмотря на достижения современной медицины, частота воспалительных осложнений, таких как периимплантит, после проведения имплантации остается относительно высокой. Патогенетические механизмы периимплантита до конца не изучены. Существует мнение о сходстве патогенеза периимплантита с патогенезом плоскоклеточного рака полости рта; описаны случаи мимикрии этих нозологических единиц. В обзоре рассмотрены механизмы патогенеза периимплантита, плоскоклеточного рака полости рта и пародонтита, а также их сравнение и поиск возможной взаимосвязи. Основная цель обзора — обобщить сведения о сходстве патогенетических механизмов этих нозологических единиц. Полученные данные в первую очередь необходимы врачам-стоматологам, которые должны помнить о принципе онкологической настороженности, тщательно проводить дифференциальную диагностику, менять тактику лечения периимплантита при подозрении на опухолевый процесс.

Ключевые слова: периимплантит, плоскоклеточный рак полости рта, пародонтит, патогенез, цитокины

Для цитирования: Аванесов А.М., Седов Ю.Г., Балашова М.Е. Патогенез хронических воспалительных процессов в челюстно-лицевой области (периимплантита и пародонтита) и плоскоклеточного рака полости рта: сходство и различия (обзор литературы). Опухоли головы и шеи 2019;9(1):79–84.

DOI: 10.17650/2222-1468-2019-9-1-79-84

Pathogenesis of chronic inflammatory processes in the maxillofacial area (peri-implantitis and periodontitis) and squamous cell carcinoma: similarities and differences (review)

A.M. Avanesov^{1,2}, Yu.G. Sedov¹, M.E. Balashova¹

¹RUDN University; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia;

²Russian Scientific Center of Roentgenoradiology; 86 Profsoyuznaya St., Moscow 117997, Russia

Currently, intraosseous dental implantation is one of the most widely used methods to eliminate various defects of the dentition. Despite the achievements of modern medicine, the frequency of inflammatory complications, such as peri-implantitis, in patients after dental implantation remains relatively high. Some authors suggest the presence of similarity of peri-implantitis with squamous cell carcinoma of the oral cavity at the level of pathogenesis, as well as cases of mimicry of these different nosological units are described. In this review, we study the pathogenetic mechanisms of the emergence and development of chronic inflammatory processes on the example of dental peri-implantitis, squamous cell carcinoma of the oral cavity and periodontitis, as well as the comparison of pathogenetic patterns of these processes with the study of the possible relationship. The objective of the review was to provide readers with knowledge about the common pathogenetic mechanisms of different nosological units. First of all, the data are necessary for dentists, who must remember the principle of cancer alertness, carefully carry out differential diagnosis, change the tactics of treatment of peri-implantitis with suspected tumor process.

Key words: peri-implantitis, squamous cell carcinoma of the oral cavity, periodontitis, pathogenesis, cytokines

For citation: Avanesov A.M., Sedov Yu.G., Balashova M.E. Pathogenesis of chronic inflammatory processes in the maxillofacial area (peri-implantitis and periodontitis) and squamous cell carcinoma: similarities and differences (review). Opuholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2019;9(1):79–84.

Введение

В настоящее время внутрикостная дентальная имплантация — широко применяемый метод устранения различных дефектов зубных рядов. По опубликованным данным, только в 2008 г. в США было установлено 900 тыс. дентальных имплантатов [1]. Использование современного оборудования и материалов позволяет значительно уменьшить риск осложнений после проведения дентальной имплантации. Несмотря на это, частота воспалительных осложнений остается относительно высокой и варьирует от 8 до 14 % [2–4].

Одно из осложнений дентальной имплантации — периимплантит, который характеризуется воспалением мягких тканей и резорбцией кости вокруг имплантата. В результате нарушается процесс остеоинтеграции, что ставит под угрозу успешное функционирование и даже сохранение имплантата.

По мнению ряда исследователей, патогенетические механизмы периимплантита изучены недостаточно полно. Во многом это объясняется отсутствием четкой систематизации сведений о данной патологии. Несмотря на это, некоторые авторы предполагают наличие сходства между периимплантитом и плоскоклеточным раком полости рта на уровне патогенеза. Описаны также случаи мимикрии этих нозологических единиц [5–11]. Но более детальное описание общих черт периимплантита и первичных опухолевых поражений тканей периимплантационной зоны отсутствует.

Широкое применение имплантации, риск осложнений, отсутствие ясных представлений о сходстве клинической картины опухолевых и воспалительных процессов обуславливает высокую актуальность проблемы их дифференциальной диагностики. К тому же плоскоклеточный рак считается наиболее распространенной формой рака полости рта: на его долю приходится 95 % всех случаев злокачественных опухолей [12].

Цель исследования — обобщить сведения о сходстве патогенетических механизмов хронических воспалительных процессов (периимплантита, пародонтита) и плоскоклеточного рака полости рта, а также выявить их возможную взаимосвязь на уровне патогенеза.

Проведен анализ научной литературы по исследуемой проблеме. Использовались электронные ресурсы Medline (PubMed), eLIBRARY.ru. Всего найдено 26 публикаций. В 1 исследовании за 21-летний период наблюдения (с 1996 по 2017 г.) зарегистрированы случаи канцерогенеза в области дентальных имплантатов у 28 пациентов [5]. Отметим, что описания подобных случаев в отечественной научной литературе отсутствуют.

Патогенез периимплантита

Конкретные патогенетические механизмы периимплантита до сих пор остаются малоизученными. Однако особое внимание исследователи уделяют инфекционному фактору (пародонтопатогенной

микрофлоре) и нарушениям функционирования иммунной системы. В настоящее время роль иммунных механизмов в возникновении и течении воспалительного процесса считается доказанной [2, 13].

Большое значение имеет состояние адаптационно-приспособительных систем организма, в том числе цитокиновой системы. Цитокины — низкомолекулярные растворимые белки, которые продуцируются макрофагами, нейтрофилами и моноцитами и обеспечивают передачу сигналов между клетками. Цитокиновый дисбаланс способен создать условия для нарушения остеоинтеграции, разрушения мягкотканых и костных структур периимплантационной зоны, что в дальнейшем может привести к отторжению имплантата. В прогностическом отношении изменения в системе цитокинов являются неблагоприятным цитохимическим признаком, который свидетельствует об усилении воспалительно-деструктивных процессов [14].

Уровень цитокинов определяют путем исследования сыворотки крови или ротовой жидкости методом иммуноферментного анализа с использованием специальных тест-систем. Полученные данные позволяют оценить активность процессов местного воспаления и иммунных механизмов защиты, уточнить характер и степень поражения тканей [15].

Определяют уровень основных показателей цитокинового статуса: интерлейкинов (ИЛ) 1 β , 4, 6, 8, 10, фактора некроза опухоли (ФНО) α . Соотношение про- и противовоспалительных цитокинов — важный фактор регуляции воспалительного ответа. От этого зависит течение заболевания и его исход.

В исследованиях было обнаружено, что концентрация ИЛ-1 β и ФНО- α в сыворотке крови статистически значимо повышается по мере усиления воспаления. Установлена корреляционная связь между их концентрацией и тяжестью заболевания. Противовоспалительный цитокин ИЛ-10 — ведущий медиатор, инициирующий ослабление защитных реакций [16]. Если уровень провоспалительных цитокинов резко повышается на фоне низкого уровня ИЛ-10, это усиливает воспалительную реакцию, приводя к повреждению тканей медиаторами воспаления и свободными радикалами.

При изучении содержания перечисленных цитокинов в сыворотке крови и слюнной жидкости пациентов обнаружены изменения цитокинового профиля:

- до имплантации,
- сразу после имплантации,
- в отдаленном периоде (до 6 мес после имплантации) [13, 14, 17, 18].

Так, при воспалении мягких тканей вокруг дентального имплантата цитокиновый профиль изменялся умеренно: наблюдалось повышение уровня ФНО- α и ИЛ-1 β и снижение уровня ИЛ-4. Уровень цитокинов после имплантации статистически значимо

не отличался от уровня до имплантации. Следовательно, развитие периимплантитного мукозита не сопровождается накоплением в ротовой жидкости избыточных количеств регуляторных цитокинов с разнонаправленными эффектами.

Другие данные были получены у пациентов с дентальным периимплантитом. Наблюдалось повышение уровня провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-8 (гиперцитокинемия) на фоне резкого снижения концентрации ИЛ-4 и ИЛ-10 в ротовой жидкости. При этом умеренное повышение содержания ИЛ-1 β , его синергистов ФНО- α , ИЛ-6 способствует переходу воспаления из острой фазы в хроническую [17]. У пациентов с быстро прогрессирующим периимплантитом были зарегистрированы максимальные значения ИЛ-1 β по сравнению с другими показателями [19, 22]. Можно предположить, что именно усиление выработки ИЛ-1 β стимулирует процесс резорбции костной ткани.

Выявленные изменения цитокинового статуса свидетельствуют о серьезном нарушении функционирования цитокиновой системы, которое оказывает прямое повреждающее действие. Следовательно, в основе патогенеза периимплантитита лежит хронический воспалительный процесс, связанный с дисбалансом цитокиновой системы.

Патогенез хронического пародонтита

В микробиоценозе зоны периимплантита выявлено преобладание анаэробных бактерий, в том числе пародонтопатогенных: *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Prevotella intermedia*, *Porphyromonas gingivalis*, *Bacteroides forsythus* [19, 20]. Факторы патогенности данных микроорганизмов стимулируют цитокиновую систему и поддерживают нарушения в ней, тем самым пролонгируя хроническое воспаление в тканях не только при периимплантите, но и при хроническом пародонтите. Важно, что, по данным ряда исследований, при периимплантите и хроническом пародонтите выявляется сходный состав микроорганизмов [22, 23].

При пародонтите прогрессирует воспалительная деструкция окружающих зуб мягких тканей, которая сопровождается нарушением эпителиального прикрепления и деструкцией костной ткани и ведет к образованию пародонтального кармана.

Известно, что в патогенезе хронического воспалительного процесса в тканях пародонта играют большую роль иммунокомпетентные клетки (нейтрофилы, лимфоциты, макрофаги), которые быстро реагируют на малейшие изменения внешней среды, активируя защитные механизмы. Многие продукты жизнедеятельности микробов (экзо- и эндотоксины) идентифицированы как активаторы, опосредованно воздействующие на макроорганизм. В научной литературе такие вещества микробной природы обозначаются термином

«модулины» [24]. Эти микробные продукты модулируют и состояние цитокиновой системы.

Установлено, что у больных хроническим генерализованным пародонтитом с неактивным воспалительным процессом в пародонте исходный уровень основных цитокинов повышен по сравнению с показателями здоровых людей [18]. Это подтверждает, что состояние цитокиновой системы объективно отражает происходящие в пародонтальном комплексе воспалительные процессы и во многом определяет направление их развития.

Таким образом, можно сделать вывод об однотипности патологических изменений исследуемых показателей в ротовой жидкости при дентальном периимплантите и хроническом пародонтите. Налицо сходство патогенетических механизмов этих нозологий. Это означает, что дентальная имплантация у пациентов с хроническим пародонтитом может вызывать явление «метаболического резонанса» и усилить местный дисбаланс цитокиновой системы.

Патогенез плоскоклеточного рака полости рта

Плоскоклеточный рак полости рта рассматривается как полиэтиологическое заболевание, в основе развития которого лежат нарушения иммунологического статуса. Поддержание хронического воспаления за счет усиления продукции определенных цитокинов может привести к развитию онкологических процессов в зоне имплантации.

Как известно, воспаление представляет собой защитную реакцию тканей на раздражение, вызванное внедрением инородного тела (в данном случае имплантатом). Следует помнить, что даже биоинертные, гипоаллергенные материалы, используемые для изготовления дентальных имплантатов, в сочетании с хирургической травмой могут запустить реакцию макроорганизма — активировать синтез цитокинов. Хроническое воспаление считают одним из факторов канцерогенеза [12, 24–27]. Такие провоспалительные медиаторные пептиды, как ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, участвуют не только в реакциях воспаления, но и в подавлении апоптоза, стимулировании клеточной пролиферации, ангиогенеза, инвазии, неоваскуляризации и метастазирования опухоли [28, 29]. Противовоспалительные ИЛ-10 и ИЛ-4 влияют на процессы воспалительной регенерации, стимулируя пролиферацию эндотелиоцитов, кератиноцитов.

В систематическом обзоре, включавшем данные 21-летнего периода наблюдения (с 1996 по 2017 г.), были описаны случаи канцерогенеза вокруг дентальных имплантатов у 28 пациентов [5]. При этом у 11 пациентов был поставлен диагноз первичного плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта (в анамнезе отсутствовали данные об онкологических и предраковых заболеваниях полости рта). Такие

данные указывают на то, что ведущим фактором канцерогенеза, возможно, было хроническое воспаление в периимплантационной зоне, поддерживаемое дисбалансом цитокиновой системы. Представлены и сведения о том, что в исследованиях 2000–2014 гг. из 42 злокачественных новообразований, ассоциированных с установкой имплантатов, 85,7 % составляли именно плоскоклеточные карциномы, из них 69 % были первичными и 9,4 % метастатическими [23].

Подобные случаи, в том числе и случаи мимикрии рака и периимплантита (когда на протяжении многих лет плоскоклеточный рак стоматологи принимали за периимплантит), описаны и в других исследованиях [5–11]. Предположительно это связано с тем, что клинико-рентгенографические признаки плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта и периимплантита могут быть сходными. Среди таких признаков:

- вовлечение костной ткани в патологический процесс,
- кровоточивость,
- отек,
- гиперемия,
- гипертрофия пораженных мягких тканей в периимплантационной зоне,
- иногда подвижность имплантата [30, 31].

Заключение

Особое место в патогенезе дентального периимплантита занимают нарушения местного гуморального

иммунитета. Уровень цитокинов в десневой жидкости и сыворотке крови может служить критерием оценки метаболических процессов, происходящих в периимплантационной зоне.

В данном обзоре были рассмотрены патогенетические параллели между периимплантитом, пародонтитом и плоскоклеточным раком полости рта. Развитие хронического воспаления на фоне цитокинового дисбаланса при периимплантите и пародонтите может быть воспалительным кофактором, увеличивающим риск развития опухолей. Таким образом, подтверждается общность протекания гуморальных процессов при плоскоклеточном раке полости рта, периимплантите и хроническом генерализованном пародонтите, что требует повышенного внимания к пациентам с этими заболеваниями. Врачам-стоматологам необходимо регулярно наблюдать пациентов с дентальными имплантатами, помнить о принципе онкологической настороженности, как можно тщательнее проводить дифференциальную диагностику, менять тактику лечения при подозрении на опухолевый процесс.

Нельзя исключать вероятность развития плоскоклеточного рака при длительном безуспешном лечении периимплантита. Однако требуются более детальные исследования для клинического подтверждения данной теории, а также систематизация данных о периимплантите для создания четких алгоритмов его диагностики и лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bhatavdekar N.B. Squamous cell carcinoma in association with dental implants: an assessment of previously hypothesized carcinogenic mechanisms and a case report. *J Oral Implantol* 2012;38(6):792–8. DOI: 10.1563/AOID-JOI-D-11-00045. PMID: 21574824.
2. Гударьян А.А., Самойленко И.А. Значение нарушений свободно-радикальных процессов и разбалансировки функции цитокиновой системы в развитии периимплантитов различной активности. *Медицині перспективи* 2010;17(1):105–10. [Gudaryan A.A., Samoylenko I.A. Significance of violations of free radical processes and imbalance of the function of the cytokine system in the development of different activity periimplantitis. *Medichni perspektivy = Medical Prospects* 2010;17(1):105–10. (In Russ.)].
3. Бер М., Миссика П., Джованьоли Ж.-Л. Устранение осложнений имплантологического лечения. Пер. с нем. М.: Азбука, 2007. 356 с. [Bert M., Missika P., Giovannoli J.L. Management of implant complications. Transl. from German. Moscow: Azbuka, 2007. 356 p. (In Russ.)].
4. Бреггер У., Хетц-Мейфилд Л. Руководство по имплантологии. Т. 8. Биологические и технические осложнения имплантологического лечения. Пер. с англ. М.: Азбука, 2016. 215 с. [Brägger U., Heitz-Mayfield L. ITI treatment guide. Vol. 8. Biological and hardware complications in implant dentistry. Transl. from English. Moscow: Azbuka, 2016. 215 p. (In Russ.)].
5. Pinchasov G., Haimov H., Druseikaite M. et al. Oral cancer around dental implants appearing in patients with/without a history of oral or systemic malignancy: a systematic review. *J Oral Maxillofac Res* 2017;8(3):e1. DOI: 10.5037/jomr.2017.8301. PMID: 29142653.
6. Kaplan I., Zeevi I., Tal H. et al. Clinicopathologic evaluation of malignancy adjacent to dental implants. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2017;123(1):103–12. DOI: 10.1016/j.oooo.2016.08.023. PMID: 27720649.
7. Gulati A., Puthussery F.J., Downie I.P., Flood T.R. Squamous cell carcinoma presenting as peri-implantitis: a case report. *Ann R Coll Surg Engl* 2009;91(7):W8–10. DOI: 10.1308/147870809X450584. PMID: 19833011.
8. Eguia del Valle A., Martínez-Conde Llamas R., López Vicente J. et al. Primary oral squamous cell carcinoma arising around dental osseointegrated implants mimicking peri-implantitis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2008;13(8):E489–91. PMID: 18667981.
9. Oh S.H., Kang J.H., Seo Y.K. et al. Unusual malignant neoplasms occurring around dental implants: a report of 2 cases. *Imaging Sci Dent* 2018;48(1):59–65. DOI: 10.5624/isd.2018.48.1.59. PMID: 29581951.
10. Raiser V., Abu-El Naaj I., Shlomi B. et al. Primary oral malignancy imitating peri-implantitis. *J Oral Maxillofac Surg* 2016;74(7):1383–90. DOI: 10.1016/j.joms.2016.02.008. PMID: 26973225.
11. Clapp C., Wheeler J.C., Martof A.B., Levine P.A. Oral squamous cell carcinoma

- in association with dental osseointegrated implants. An unusual occurrence. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1996;122(12):1402–3. PMID: 8956760.
12. Игнатова А.В., Мудунов А.М., Нариманов М.Н. Прогностическое значение биомаркеров при плоскоклеточном раке полости рта. Обзор литературы. Опухоли головы и шеи 2014;(4):28–33. [Ignatova A.V., Mudunov A.M., Narimanov M.N. Prognostic significance of biomarkers in oral squamous cell carcinoma. Review. Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2014;(4):28–33. (In Russ.)].
 13. Шнайдер С. А., Прудюс А.Г. Клиническая оценка состояния слизистой оболочки полости рта в околоимплантационной зоне в послеоперационном периоде дентальной имплантации у здоровых лиц. Вестник стоматологии 2015;(1):73–5. [Shchnayder S.A., Prudius A.G. Clinical assessment of the condition of the mucous membrane of the oral cavity in a zone of implantation in the postoperative period of dental implantation at healthy persons. Vestnik stomatologii = Bulletin of Dentistry 2015;(1):73–5. (In Russ.)].
 14. Панахов Н.А., Махмудов Т.Г. Уровни циркулирующих цитокинов в ранние сроки после перимплантационного периода. Казанский медицинский журнал 2017;98(6):938–43. [Panakhov N.A., Makhmudov T.G. The levels of circulating cytokines in the early post-implantation period. Kazansky meditsinsky zhurnal = Kazan Medical Journal 2017;98(6):938–43. (In Russ.)].
 15. Сабирова А.И. Цитокиновый статус у больных генерализованным пародонитом и метаболическим синдромом. Вестник Кыргызско-Российского славянского университета 2016;16(7):102–5. [Sabirowa A.I. Cytokine status in patients with generalized periodontitis and metabolic syndrome. Vestnik Kirgizsko-Rossiyskogo slavyanskogo universiteta = Bulletin of the Kyrgyz-Russian Slavic University 2016;16(7):102–5. (In Russ.)].
 16. Ковальчук Л.В., Буданова Е.В., Ганковская Л.В. и др. Роль цитокинов в механизмах развития хронического воспаления в ткани пародонта. Иммунология 2000;(6):24–6. [Kovalchuk L.V., Budanova E.V., Gankovskaya L.V. et al. Role of cytokines in the mechanisms of chronic inflammation in periodontal tissue. Immunologiya = Immunology 2000;(6):24–6. (In Russ.)].
 17. Хараева З.Ф., Мустафаева Ф.М., Мустафаев М.Ш., Виссарионов В.А. Интерлейкиновый статус у пациентов с перимплантатами. Известия Кабардино-Балкарского научного центра РАН 2014;(5):254–7. [Kharaeva Z.F., Mustafaeva F.M., Mustafaev M.Sh., Vissarionov V.A. Interleukin's status of patients with periimplantitis. Izvestiya Kabardino-Balkarskogo nauchnogo tsentra RAN = News of Kabardino-Balkarian Scientific Center of the RAS PAN 2014;(5):254–7. (In Russ.)].
 18. Гударьян А.А., Самойленко И.А. Роль нарушений функции цитокиновой и иммунной систем в патогенезе перимплантита. Вестник стоматологии 2012;(4):63–7. [Gudarjan A.A., Samoilenko I.A. The role of the impairments in the function of cytokine and immune systems in pathogenesis of periimplantitis. Vestnik stomatologii = Bulletin of Dentistry 2012;(4):63–7. (In Russ.)].
 19. Машенко И.С., Гударьян А.А., Катан Е.А., Самойленко И.А. Клинико-иммунологический мониторинг в раннем и отсроченном послеоперационном периоде после внутрикостной дентальной имплантации. Вестник стоматологии 2013;(1):55–61. [Mashchenko I.S., Gudarjan A.A., Katan E.A., Samoilenko I.A. The clinico-immunological monitoring in early and remote postoperative period after intraosseous dental implantation. Vestnik stomatologii = Bulletin of Dentistry 2013;(1):55–61. (In Russ.)].
 20. Гударьян А.А., Ширинкин С.В. Современные подходы к комплексной терапии дентального перимплантита. Клиническая медицина Казахстана 2015;(4):50–5. [Mashchenko I., Gudaryan A., Shirinkin S. Modern approaches to complex treatment of dental periimplantitis. Klinicheskaya meditsina Kazakhstana = Clinical Medicine of Kazakhstan 2015;(4):50–5. (In Russ.)].
 21. Гударьян А.А., Ширинкин С.В. Результаты комплексного лечения дентального перимплантита. Sciences of Europe 2016;9-2:38–44. [Gudaryan A.A., Shirinkin S.V. Results of complex treatment of dental periimplantitis. Sciences of Europe 2016;9-2:38–44. (In Russ.)].
 22. Ренверт С., Джованьоли Ж.-Л. Перимплантит. Пер. с англ. М.: Азбука, 2014. С. 238. [Renvert S., Giovannoli J.-L. Periimplantitis. Transl. from English. Moscow: Azbuka, 2014. P. 238. (In Russ.)].
 23. Тлустенко Е.С. Клинико-метаболические критерии дентального перимплантита. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Самара, 2004. 22 с. [Tlustenko E.S. Clinical and metabolic criteria of dental peri-implantitis. Abstract of dis. ... cand. med. sciences. Samara, 2004. 22 p. (In Russ.)].
 24. Булкина Н.В., Моргунова В.М. Современные аспекты этиологии и патогенеза воспалительных заболеваний пародонта. Особенности клинических проявлений рефрактерного пародонтита. Фундаментальные исследования 2012;(2-2):415–20. [Bulkina N.V., Morgunova V.M. Modern aspects of inflammatory periodontal disease etiology and pathogenesis. Features of refractory periodontitis clinical manifestations. Fundamentalnye issledovaniya = Fundamental Research 2012;(2-2):415–20. (In Russ.)].
 25. Пачес А.И. Опухоли головы и шеи. М.: Медицина, 2009. С. 480. [Paches A.I. Head and neck tumors. Moscow: Meditsina, 2000. P. 480. (In Russ.)].
 26. Кадагидзе З.Г., Черткова А.И. Иммунная система и рак. Практическая онкология 2016;17(2):62–73. [Kadagidze Z.G., Chertkova A.I. Immunity and cancer. Prakticheskaya onkologiya = Practical Oncology 2016;17(2):62–73. (In Russ.)].
 27. Антонов В.Г., Козлов В.К. Патогенез онкологических заболеваний: иммунные и биохимические феномены и механизмы. Внеклеточные и клеточные механизмы общей иммунодепрессии и иммунной резистентности. Цитокины и воспаление 2004;3(1):8–19. [Antonov V.G., Kozlov V.K. Pathogenesis of oncologic diseases: immune and biochemical phenomena and mechanisms. Extracellular and cellular mechanisms of general immunodepression and immune resistance. Tsitokiny i vospalenie = Cytokines and Inflammation 2004;3(1):8–19. (In Russ.)].
 28. Sahingur S.E., Yeudall W.A. Chemokine function in periodontal disease and oral cavity cancer. Front Immunol 2015;6:214. DOI: 10.3389/fimmu.2015.00214. PMID: 25999952.
 29. Aggarwal B.B., Shishodia S., Sandur S.K. et al. Inflammation and cancer: how hot is the link? Biochemical Pharmacology 2006;72(11):1605–21. DOI: 10.1016/j.bcp.2006.06.029. PMID: 16889756.
 30. Bhandari S., Rattan V., Panda N. et al. Oral cancer or periimplantitis: a clinical dilemma. J Prosthet Dent 2016;115(6):658–61. DOI: 10.1016/j.prosdent.2015.10.022. PMID: 26803178.
 31. Javed F., Al-Askar M., Qayyum F. et al. Oral squamous cell carcinoma arising around osseointegrated dental implants. Implant Dent 2012;21(4):280–6. DOI: 10.1097/ID.0b013e31824cde85. PMID: 22814551.

Вклад авторов

А.М. Аванесов: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, научное редактирование текста статьи;
Ю.Г. Седов: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
М.Е. Балашова: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи.

Authors' contributions

A. M. Avanesov: developing the research design, analysis of the obtained data, scientific editing of the article;
Yu. G. Sedov: reviewing of publications of the article's theme, article writing;
M. E. Balashova: reviewing of publications of the article's theme, article writing.

ORCID авторов/ORCID of authors

A. M. Аванесов/A. M. Avanesov: <https://orcid.org/0000-0003-4068-7698>

Ю. Г. Седов/Yu. G. Sedov: <https://orcid.org/0000-0002-6543-8404>

М. Е. Балашова/M. E. Balashova: <https://orcid.org/0000-0002-1120-4055>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 11.01.2019. **Принята к публикации:** 18.02.2019.

Article received: 11.01.2019. **Accepted for publication:** 18.02.2019.

Комбинированное устранение обширного краниоорбитофациального дефекта и реабилитация после удаления рецидивной миксофибросаркомы (G2) с вовлечением основания черепа: клинический пример

А.П. Поляков, А.М. Зайцев, А.Д. Каприн, М.В. Ратушный, О.В. Маторин, М.М. Филюшин, И.В. Ребрикова, А.Л. Сугаипов, А.В. Мордовский

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

Контакты: Михаил Михайлович Филюшин filushin_m@mail.ru

Цель исследования — представить опыт выполнения обширной краниоорбитофациальной резекции с последующим эндопротезированием твердого неба и зубного ряда альвеолярного отростка верхней челюсти.

Материалы и методы. В 2018 г. в отделении микрохирургии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена выполнено обширное краниоорбитофациальное хирургическое вмешательство по поводу рецидивной саркомы верхней челюсти (после лечения в других учреждениях). Вмешательство включало обнажение твердой мозговой оболочки, одномоментную реконструкцию дефекта тканей и костей основания черепа перемещенным апоневротическим лоскутом скальпа, микрохирургическую реконструкцию мягких тканей лица и полости рта слева свободным желудочно-сальниковым лоскутом. В раннем послеоперационном периоде проведено эндопротезирование твердого неба и альвеолярного отростка с зубным рядом.

Результаты. Обширное вмешательство с резекцией структур краниоорбитофациальной зоны и основания черепа с одномоментной реконструкцией дефекта и последующим эндопротезированием позволило полостью реабилитировать пациента в социальном плане.

Ключевые слова: опухоли краниоорбитофациальной области, эндопротезирование, саркомы челюсти, свободный желудочно-сальниковый лоскут, аутотрансплантат

Для цитирования: Поляков А.П., Зайцев А.М., Каприн А.Д. и др. Комбинированное устранение обширного краниоорбитофациального дефекта и реабилитация после удаления рецидивной миксофибросаркомы (G2) с вовлечением основания черепа: клинический пример. Опухоли головы и шеи 2019;9(1):85–92.

DOI: 10.17650/2222-1468-2019-9-1-85-92

Elimination of extensive cranioorbitofacial defect after removal of myxofibrosarcoma (G2) with replacement of the hard palate and the alveolar process on the left: clinical case

A.P. Polyakov, A.M. Zaitsev, A.D. Kaprin, M.V. Ratushnyi, O.V. Matorin, M.M. Filyushin, I.V. Rebrikova, A.L. Sugaipov, A.V. Mordovsky

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

The study objective is to present the experience of performing extensive cranioorbital resection with subsequent arthroplasty of the hard palate and the dentition of the alveolar process of the maxilla.

Materials and methods. In 2018, in the Department of Microsurgery of the P.A. Herten Moscow Oncology Research Institute, extensive cranioorbital surgery for recurrent sarcoma of the upper jaw was performed, after the treatment in other clinics. The extensive intervention included the exposure of the dura and the single-stage reconstruction of tissue defect, bone defect of the skull base by using the displaced aponeurotic flap of scalp and microsurgical reconstruction of the soft tissues of the face and mouth left free of the gastro-omental flap. In the early postoperative period, the patient underwent endoprosthesis replacement of the hard palate and alveolar process with a dentition.

Results. Extensive intervention with resection of the structures cranioorbital zone and the skull base with a single-stage reconstruction with free gastro-omental flap with subsequent arthroplasty of the hard palate and the alveolar process dental arch allowed to rehabilitate the patient.

Key words: cranioorbital tumor, endoprosthetics, jawbone cancer, free gastro-omental flap, autograft

For citation: Polyakov A.P., Zaitsev A.M., Kaprin A.D. et al. Elimination of extensive cranioorbitofacial defect after removal of myxofibrosarcoma (G2) with replacement of the hard palate and the alveolar process on the left: clinical case. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2019;9(1):85–92.

Введение

Миксофибросаркома (МФС) способна возникать всюду, где имеется соединительная ткань или другие мезенхимальные ткани. Эта опухоль исходит из межмышечных клетчаточных пространств и распространяется по фасциям и сухожилиям, соединительным влагалищам сосудов и нервов, в параоссальных областях. МФС развивается и у мужчин, и у женщин, в любом возрасте (чаще в молодом) [1, 2]. МФС часто имеет агрессивное местное течение, и следует учитывать потенциальную возможность лимфогенного и/или гематогенного метастазирования [3, 4].

В настоящее время для лечения этих опухолей применяют в основном хирургический метод. Согласно данным научной литературы, симптомы опухоли и ее рентгенографические признаки неспецифичны, что затрудняет своевременную диагностику и назначение оптимального лечения [5–7].

Несмотря на относительную редкость (около 5 % всех опухолей, поражающих голову и шею), проблема лечения опухолей основания черепа, распространяющихся в глазницу, околоносовые пазухи, полость носа, крылонебную и подвисочную ямку и известных как краниофациальные, считается одной из наиболее актуальных в онкологии. Это обусловлено такими факторами, как одновременное экстра- и интракраниальное распространение, необходимость междисциплинарного взаимодействия при определении тактики лечения, сложность осуществления хирургического доступа, реконструкции дефекта основания черепа и т. д.

В мире накоплен большой опыт лечения краниофациальных опухолей, в основном он описан в публикациях ученых из США и Европы. Представляем собственный клинический пример устранения обширного краниоорбитофациального дефекта после удаления МФС (G2) с эндопротезированием твердого неба и альвеолярного отростка слева.

Клиническое наблюдение

Пациент 48 лет. В 2015 г. обратился к стоматологу; обнаружено опухолевое образование верхнечелюстной пазухи. Хирургическое удаление опухоли в 2015 г. выполнено в г. Красноярске (эпикриз отсутствует).

В 2016 г. по поводу рецидива опухоли пациент проходил лечение в г. Томске. Проведено 2 курса полихимиотерапии по схеме MAID и электрохирургическая резекция верхней челюсти с эндопротезированием, после операции — лучевая терапия (суммарная очаговая доза 50 Гр). В 2017 г. удален рецидив опухоли, проведена фотодинамическая терапия.

Осенью 2017 г. выявлен продолжающийся рост опухоли (рис. 1). В связи с этим пациент в январе 2018 г. обратился в Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена.

Магнитно-резонансная томография (03.12.2017) (рис. 2). На серии T1- и T2-взвешенных изображений (ВИ) в 3 проекциях визуализированы суб- и супратенториальные структуры. Срединные структуры головного мозга не смещены. Дифференциация серого и белого вещества мозга удовлетворительная. В белом веществе лобных и теменных долей субкортикально и паравентрикулярно — немногочисленные очаги демиелинизации (дисциркуляторно-дистрофического характера) неправильной формы, без четких контуров и выраженных перифокальных изменений, размером до 0,3–0,6 см. Несколько расширены периваскулярные пространства Вирхова—Робина. Боковые желудочки мозга обычных размеров и конфигурации; III и IV желудочки, базальные цистерны не изменены. Хиазмальная область без особенностей, ткань гипофиза дает обычный сигнал. Субарахноидальные пространства и межгиральные щели умеренно неравномерно расширены по конвексальной поверхности мозга и в области боковых щелей. Миндалины мозжечка расположены обычно.

В левой крылонебной ямке обнаружено объемное солидное тканевое образование гетерогенной структуры с распространением в височную ямку, левую орбиту и левую верхнечелюстную пазуху. Образование дает неоднородный гиперинтенсивный сигнал на T2-ВИ и неоднородный гипоинтенсивный сигнал на T1-ВИ, имеет неправильную форму, бугристые контуры, размер до 5,0 × 6,2 × 5,4 см (ранее 4,8 × 4,1 × 4,3 см). Оно



Рис. 1. Внешний вид пациента: а — предоперационная разметка; б — трансоральный вид опухоли

Fig. 1. Patient appearance: а — preoperative marking; б — tumor, transoral view

вызывает деструкцию нижней и латеральной стенок левой орбиты, прилегает к латеральной прямой мышце и нижней прямой мышце левого глаза (мышца четко не дифференцируется), распространяется в ретробульбарную клетчатку; отмечается левосторонний экзофтальм. Данное образование также вызывает деструкцию задней и латеральной стенок левой верхнечелюстной пазухи (распространяется в ее полость) и прилегающих отделов большого крыла клиновидной кости слева (имеются признаки интракраниального распространения).

После внутривенного введения контрастного вещества отмечается диффузное неоднородное усиление интенсивности сигнала от образования, а также от твердой мозговой оболочки в области дефекта большого крыла клиновидной кости слева (вероятны реактивные изменения). Участков патологического усиления интенсивности сигнала в веществе мозга не обнаружено. Визуализировано неравномерное утолщение слизистой оболочки лобной пазухи, основной пазухи, клеток решетчатой кости и обеих верхнечелюстных пазух за счет отека и усиления сигнала от них на T2-ВИ, отсутствие пневматизации левой верхнечелюстной пазухи за счет вышеописанного объемного образования и инфильтративных изменений ее слизистой оболочки (возможно, с наличием в ней жидкостного содержимого). Неравномерно локально усилен сигнал на T2-ВИ от клеток левого носовидного отростка.

Заключение: картина объемного образования в левой крылонебной ямке, распространяющегося в височную ямку, левую орбиту и левую верхнечелюстную пазуху, с признаками интракраниального распространения (по сравнению с предыдущим исследованием от 03.12.2017 выявлена отрицательная динамика в виде увеличения размеров образования). Мелкие очаговые изменения в веществе головного мозга дисциркуляторно-дистрофического характера. Умеренно выраженная наружная заместительная гидроцефалия. Выраженные неравномерные инфильтративные изменения слизистой оболочки всех придаточных пазух носа.

Проведено иммуногистохимическое исследование уровня экспрессии виментина, десмина, гладкомышечного актина, CD34, S-100, CD68, Ki-67. В опухолевых клетках выявлена экспрессия виментина. Остальные маркеры в опухолевых клетках не обнаружены. **Заключение:** низкой степени злокачественности фибромиксоидная саркома.

На расширенном консилиуме выработана хирургическая тактика лечения.

11.01.2018 выполнили краниоорбитофациальную резекцию слева (образован дефект верхней челюсти класса IVd по классификации J.S. Brown и соавт.), пластику дефекта костей основания черепа перемещенным апоневротическим лоскутом скальпа, микрохирургическую реконструкцию мягких тканей лица и полости рта слева свободным желудочно-сальниковым лоскутом. Наложили трахеостому.

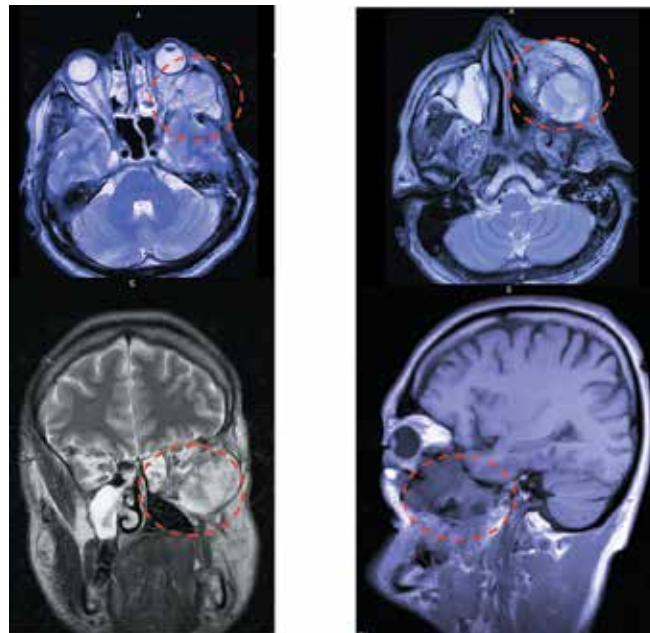


Рис. 2. Магнитно-резонансная томография до операции. В левой крылонебной ямке с распространением в височную ямку, левую орбиту и левую верхнечелюстную пазуху визуализировано объемное солидное тканевое образование гетерогенной структуры, имеющее неоднородный гиперинтенсивный сигнал на T2-взвешенных изображениях и неоднородный гипоинтенсивный сигнал на T1-взвешенных изображениях

Fig. 2. Preoperative magnetic resonance images. A heterogeneous solid tumor is visualized in the left pterygopalatine fossa with the spread to the temporal fossa, left orbit, and left maxillary sinus. The tumor gives a heterogeneous hyperintense signal on T2-weighted images and heterogeneous hypointensive signal on T1-weighted images

Ход операции. Сформировали комбинированный доступ: бикоронарный — через разрез кожи по линии роста волос (рис. 3) и трансфациальный — через мягкие ткани лица слева. При ревизии мягких тканей лица слева визуализировали массивное опухолевое поражение, распространяющееся на скулоорбитальную область слева (левый скуловой отросток ранее резецирован), содержимое левой орбиты вместе с глазным яблоком, инфраорбитальную область (в толще опухоли обнаружена ранее установленная сетка из никелида титана, которая включена в блок удаляемых тканей). Левая височная кость узурирована, в зоне большого крыла крыловидной кости слева имеется дефект костной ткани размером до 3 см. Опухолевый процесс распространяется на левую крылонебную ямку, подвисочную ямку и подкожную жировую клетчатку левой щеки.

Сформировали блок удаляемых тканей, включающий мягкие ткани левой щеки и височной области, содержимое левой орбиты (рис. 4, 5). Провели фрезевую обработку височной кости по периметру прилегания к ней опухоли. Под оптическим увеличением при помощи нейрохирургической техники удалось отделить опухолевый массив от прилежащей твердой мозговой оболочки височной области слева без нарушения ее целостности. Дополнительно резецировали ткани левой крылонебной



Рис. 3. Бикоронарный доступ
Fig. 3. Bicornary approach

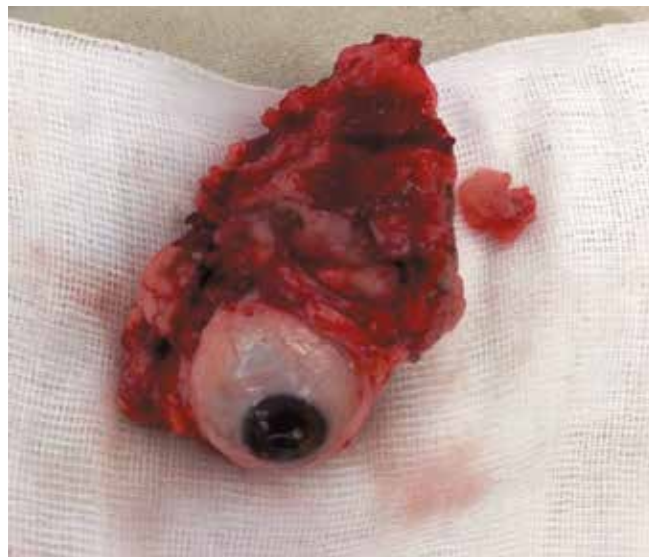


Рис. 5. Удаленная опухоль
Fig. 5. Removed tumor



Рис. 4. Трансфациальное удаление опухоли
Fig. 4. Transfacial tumor removal

области, подвисочной ямки с фрагментами жевательных мышц слева. Ликворея отсутствовала.

Для изоляции зоны обнажения твердой мозговой оболочки слева использовали апоневротический лоскут скальпа на питающей сосудистой ножке (рис. 6), ротированный в зону дефекта костных структур основания черепа (рис. 7) и дополнительно укрытый тахокомбом.

Для реконструкции сформированного краниоорбито-фациального дефекта (рис. 8, 9) и дополнительной изоляции зоны обнажения твердой мозговой оболочки решено использовать желудочно-сальниковый лоскут. Выделили и подготовили к анастомозированию левые лицевые артерию и вену. Выполнили лапаротомию. Патологии органов



Рис. 6. Сформированный из скальпа апоневротический лоскут
Fig. 6. Aponeurotic flap formed from the scalp

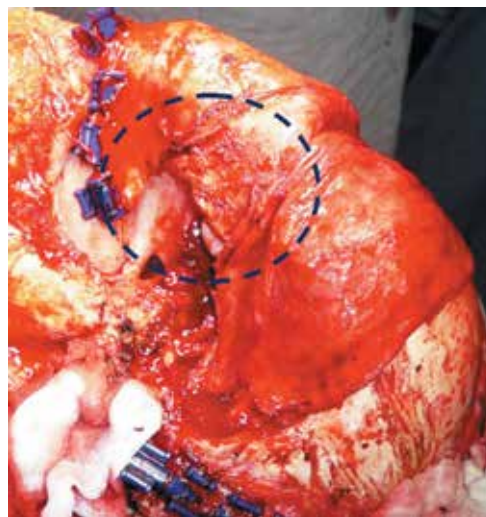


Рис. 7. Закрытие дефекта основания черепа перемещенным апоневротическим лоскутом скальпа
Fig. 7. Closure of skull base defect by a displaced aponeurotic scalp flap

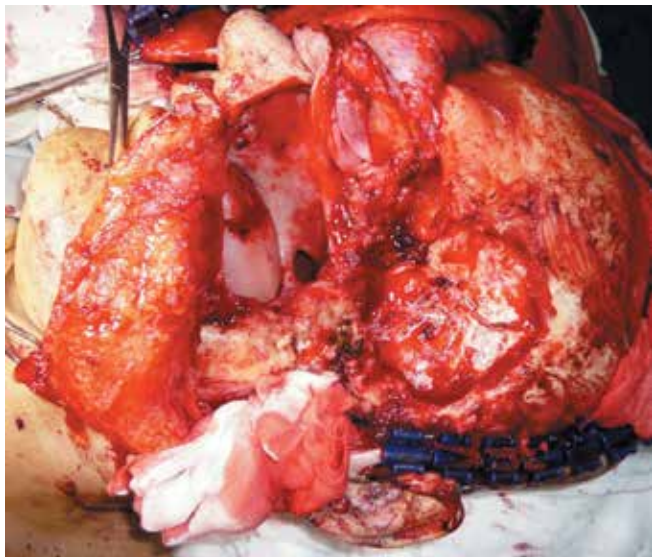


Рис. 8. Краниоорбитофациальный дефект тканей лица слева
Fig. 8. Left-sided cranioorbitofacial defect of facial tissue



Рис. 9. Схема краниоорбитофациального дефекта (класс IVd по классификации J.S. Brown и соавт.)
Fig. 9. Scheme of cranioorbitofacial defect (class IVd according to the classification of J.S. Brown et al.)



Рис. 10. Сформированный желудочно-сальниковый лоскут
Fig. 10. Formed gastroepiploic flap

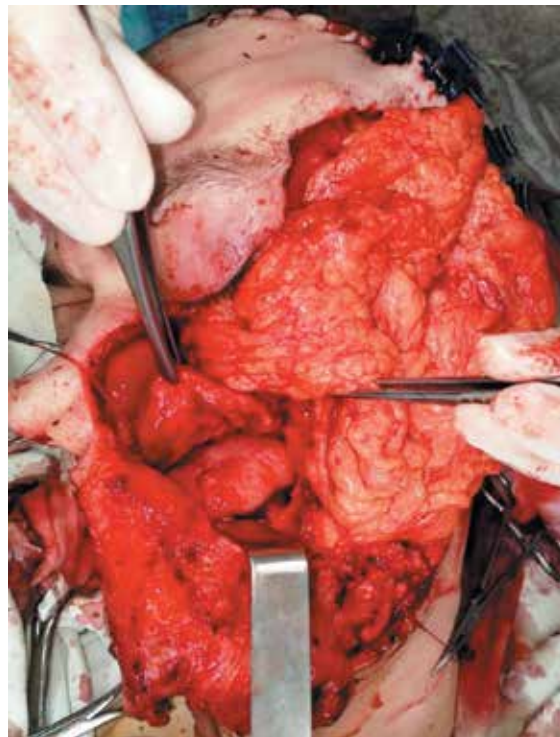


Рис. 11. Реконструкция дефекта орофациальной зоны желудочно-сальниковым трансплантатом
Fig. 11. Reconstruction of orofacial defect with a gastroepiploic flap



Рис. 12. Вид операционной раны после наложения швов
Fig. 12. Surgical wound after suturing

брюшной полости не обнаружено. Выявлен I тип желудочно-сальниковых сосудов. По принятой в отделении методике сформировали желудочно-сальниковый ауто-трансплантат из большой кривизны желудка на правых питающих желудочно-сальниковых сосудах. Желудочно-сальниковый лоскут отсекли (рис. 10) и перенесли в зону краниоорбитофациального дефекта (рис. 11). Под оптическим увеличением при помощи микрохирургической



Рис. 13. Вид пациента через 20 дней после операции и эндопротезирования твердого неба, альвеолярного отростка и зубного ряда верхней челюсти
Fig. 13. Patient appearance 20 days postoperatively after endoprosthesis of the hard palate, alveolar process, and maxillary dentition

техники сформировали сосудистые анастомозы между левыми лицевыми артерией и веней и правыми желудочно-сальниковыми артерией и веней по типу «конец в конец». Кровоток в лоскуте восстановлен. Целостность полости рта восстановлена за счет желудочной порции лоскута, фиксированного по периметру ранее резецированного твердого и мягкого неба и слизистой оболочки дна полости рта. За счет сальной порции дополнительно изолирована зона обнаженной твердой мозговой оболочки и закрыт дефект мягких тканей лица слева. Дефект кожных покровов закрыт свободной расщепленной дермой правого бедра (рис. 12).

Послеоперационный период протекал без осложнений. Донорская и реципиентная раны зажили первичным натяжением. Аутотрансплантат адаптирован, без признаков нарушения микроциркуляции. На 20-е сутки изготовлена и установлена в полость рта запирающая пластина с зубным рядом; назогастральный зонд удален, начато питание через рот. Акт глотания не нарушен. Речь внятная. После удаления трахеостомической трубки дыхание через верхние дыхательные пути свободное (рис. 13).

Заключение планового морфологического исследования удаленной опухоли: фибромиксоидная саркома низкой степени злокачественности. Опухоль удалена радикально, признаки генерализации процесса отсутствуют, проведение дополнительного лечения не показано.

Осложнений хирургического лечения не зарегистрировано.

Пациент оставлен под динамическим наблюдением. В настоящее время он социально адаптирован, питается через рот в полном объеме, дышит через верхние

дыхательные пути свободно, говорит внятно. Ведет активный образ жизни.

Обсуждение

В 2012 г. ВОЗ включила МФС в семейство фиброзных опухолей именно как злокачественную мезенхимальную опухоль. Клинически МФС проявляется как постепенно увеличивающиеся безболезненные узловые мягкотканые разрастания (конгломераты), характеризующиеся подкожным ростом, безболезненные при пальпации [5, 8–10]. В научной литературе также были описаны случаи экзофитного роста. Макроскопически МФС обычно представляет собой узел неоднородной консистенции с нечеткими контурами. На разрезе он имеет белую гладкую поверхность, напоминающую филе рыбы, с очагами некроза и кровоизлияний [2].

Первичная фибросаркома может возникать в любом отделе челюсти. Она подразделяется на 2 типа: периферическую (периостальную) и центральную (эндостальную). Вторичная фибросаркома кости может возникать на фоне фиброзной дисплазии, болезни Педжета, костных кист, остеомиелита, вследствие перерождения гигантоклеточной опухоли кости, воздействия радиации [4, 11, 12].

Впервые МФС была описана в 1995 г. J.M. Meis-Kindblom и соавт. как саркома низкой степени злокачественности, которая поражает глубокие мягкотканые структуры конечностей [6]. Следует отметить, что опухоль имеет выраженную тенденцию к инвазии в костные структуры [3, 13].

По данным литературы, с 1995 г. описано 59 случаев МФС различных локализаций, в 9 из которых

имелось поражение анатомических зон головы и шеи, в том числе интракраниальных локализаций, в 2 случаях описаны поражения краниофациальной зоны [4, 14].

Специфических рентгенографических признаков для дифференциальной диагностики данного вида опухолей не существует. Наличие спикул вдоль кортикальных пластинок является характерным, но неспецифичным признаком МФС челюстей [15]. Морфология опухоли описана в ряде публикаций: это миксоидный матрикс с наличием фиброзных септ и тяжей; в отдельных случаях наблюдаются гиалинизированная остеоидоподобная строма с выраженной фибриллярной эозинофилией. Микроструктура крайне полиморфна. Имеются иммунореактивные опухолевые клетки с экспрессией виментина [1, 9, 10, 16].

Заключение

Прогноз в случае МФС неоднозначен, поскольку эти опухоли довольно редки [3, 9, 13, 17–19]. Для данных опухолей характерен агрессивный рост (усиливающийся при нестабильном гормональном фоне больного), возникновение местных рецидивов, а также потенциальная способность к метастазированию, чаще гематогенному. Следует предположить, что лишь при наличии отрицательных краев резекции есть вероятность полного излечения данной категории больных. В представленном наблюдении обширное хирургическое вмешательство с резекцией структур краниоорбитофациальной зоны и основания черепа с одномоментной реконструкцией дефекта и последующим эндопротезированием позволило полостью реабилитировать пациента в социальном плане.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Huang H.Y., Lal P., Qin J. et al. Low-grade myxofibrosarcoma: a clinicopathologic analysis of 49 cases treated at a single institution with simultaneous assessment of the efficacy of 3-tier and 4-tier grading systems. *Hum Pathol* 2004;35(5):612–21. PMID: 15138937.
- Руководство по патологоанатомической диагностике опухолей человека. Под ред. Н.А. Краевского, А.В. Смольяникова. М.: Медицина, 1971. 496 с. [Guidelines for pathoanatomical diagnosis of human tumors. Ed. by N.A. Kraevsky, A.V. Smolyannikov. Moscow: Meditsina, 1971. 496 p. (In Russ.)].
- Wada T., Hasegawa T., Nagoya S. et al. Myxofibrosarcoma with an infiltrative growth pattern: a case report. *Jpn J Clin Oncol* 2000;30(10):458–62. PMID: 11185894.
- Cante D., Franco P., Sciacero P. et al. Combined chemoradiation for head and neck region myxofibrosarcoma of the maxillary sinus. *Tumori* 2013;99(2):e80–3. DOI: 10.1700/1283.14214. PMID: 23748836.
- Meis-Kindblom J.M., Kindblom L.G., Enzinger F.M. Sclerosing epithelioid fibrosarcoma. A variant of fibrosarcoma simulating carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1995;19(9):979–93. PMID: 7661286.
- Mentzel T., Calonje E., Wadden C. et al. Myxofibrosarcoma. Clinicopathologic analysis of 75 cases with emphasis on the low-grade variant. *Am J Surg Pathol* 1996;20(4):391–405. PMID: 8604805.
- Taghi A.S., Ali A., Kuchai R., Saleh H. Rare sarcoma presented as sinusitis. *BMJ Case Rep* 2012;2012. DOI: 10.1136/bcr-2012-2012-5863. PMID: 22927267.
- Zagars G.K., Mullen J.R., Pollack A. Malignant fibrous histiocytoma: outcome and prognostic factors following conservation surgery and radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;34(5):983–94.
- Merck C., Angervall L., Kindblom L.G., Odén A. Myxofibrosarcoma. A malignant soft tissue tumor of fibroblastic-histiocytic origin. A clinicopathologic and prognostic study of 110 cases using multivariate analysis. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand Suppl* 1983;282:1–40. PMID: 6444190.
- Kaya M., Wada T., Nagoya S. et al. MRI and histological evaluation of the infiltrative growth pattern 9 of myxofibrosarcoma. *Skeletal Radiol* 2008;37(12):1085–90. DOI: 10.1007/s00256-008-0542-4. PMID: 18629459.
- Antonescu C.R., Rosenblum M.K., Pereira P. et al. Sclerosing epithelioid fibrosarcoma: a study of 16 cases and confirmation of a clinicopathologically distinct tumor. *Am J Surg Pathol* 2001;25(6):699–709. PMID: 11395547.
- Abdulkader I., Cameselle-Teijeiro J., Fraga M. et al. Sclerosing epithelioid fibrosarcoma primary of the bone. *Int J Surg Pathol* 2002;10(3):227–30. DOI: 10.1177/106689690201000313. PMID: 12232581.
- Sanfilippo R., Miceli R., Grosso F. et al. Myxofibrosarcoma: prognostic factors and survival in a series of patients treated at a single institution. *Ann Surg Oncol* 2011;18(3):720–5. DOI: 10.1245/s10434-010-1341-4. PMID: 20878245.
- Battiata A.P., Casler J. Sclerosing epithelioid fibrosarcoma: a case report. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2005;114(2):87–9. DOI: 10.1177/000348940511400201. PMID: 15757185.
- Diagnostic imaging: head and neck. Ed. by H.R. Harnsberger, R.H. Wiggins, P.A. Hudgins et al. Salt Lake City: Amirsys, 2004.
- O'Brien J.E., Stout A.P. Malignant fibrous xanthomas. *Cancer* 1964;17:1445–55. PMID: 14223761.
- Nishio J., Iwasaki H., Nabeshima K., Naito M. Cytogenetics and molecular genetics of myxoid soft-tissue sarcomas. *Genet Res Int* 2011;497148. DOI: 10.4061/2011/497148. PMID: 22567356.
- Qiubei Z., Cheng L., Yaping X. et al. Myxofibrosarcoma of the sinus piriformis: case report and literature review. *World J Surg Oncol* 2012;10:245. DOI: 10.1186/1477-7819-10-245. PMID: 23152982.
- DeBree R., van der Valk P., Kuik D.J. et al. Prognostic factors in adult soft tissue sarcomas of the head and neck: a single-centre experience. *Oral Oncol* 2006;42(7):703–9. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2005.11.009. PMID: 16529978.

Вклад авторов

А.П. Поляков: проведение операции, разработка дизайна исследования, написание статьи;
А.М. Зайцев: проведение операции, разработка дизайна исследования, написание статьи;
А.Д. Каприн: административная поддержка;

М.В. Ратушный: проведение операции, разработка дизайна исследования;
О.В. Маторин: проведение операции, разработка дизайна исследования;
М.М. Филюшин: проведение операции, разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание статьи;
И.В. Ребрикова: проведение операции, разработка дизайна исследования;
А.Л. Сугаипов: проведение операции, разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи;
А.В. Мордовский: проведение операции, обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

A.P. Polyakov: surgical treatment, developing the research design, article writing;
A.M. Zaitsev: surgical treatment, developing the research design, article writing;
A.D. Kaprin: administrative support;
M.V. Ratushnyi: surgical treatment, developing the research design;
O.V. Matorin: surgical treatment, developing the research design;
M.M. Filyushin: surgical treatment, developing the research design, analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme, article writing;
I.V. Rebrikova: surgical treatment, developing the research design;
A.L. Sugaipov: surgical treatment, developing the research design, reviewing of publications of the article's theme;
A.V. Mordovsky: surgical treatment, reviewing of publications of the article's theme.

ORCID авторов/ORCID of authors

А.П. Поляков/A.P. Polyakov: <https://orcid.org/0000-0003-2095-5931>
М.В. Ратушный/M.V. Ratushnyi: <https://orcid.org/0000-0002-4293-2725>
О.В. Маторин/O.V. Matorin: <https://orcid.org/0000-0003-1167-5372>
М.М. Филюшин/M.M. Filyushin: <https://orcid.org/0000-0003-3921-6872>
И.В. Ребрикова/I.V. Rebrikova: <https://orcid.org/0000-0002-7854-9824>
А.В. Мордовский/A.V. Mordovsky: <https://orcid.org/0000-0002-8500-8620>

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.

Клинический случай успешного применения пембролизумаба в лечении рецидивного неоперабельного плоскоклеточного рака головы и шеи

А.М. Мудунов¹, И.М. Гельфанд¹, О.Д. Рыжова¹, А.А. Ахундов¹, М.Н. Нариманов¹, А.В. Игнатова²

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

Контакты: Игорь Михайлович Гельфанд igorgelf@yandex.ru

Цель исследования — представить клинический случай успешного лечения рецидивного неоперабельного плоскоклеточного рака головы и шеи с применением пембролизумаба (селективного ингибитора взаимодействия между рецептором программируемой смерти PD-1 и его лигандами PD-L1 и PD-L2).

Материалы и методы. Больной Д., 72 лет, в июле 2015 г. поступил в клинику опухолей головы и шеи Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина с диагнозом: первичные метакронные злокачественные опухоли: 1) рак ротоглотки T2N3M0 (состояние после химиолучевой терапии, без рецидива и метастазов), 2) рак кожи левой ушной раковины (T2N0M0, II стадия, состояние после комбинированного лечения); рецидив. После многократных хирургических вмешательств по поводу повторных рецидивов, дистанционной лучевой терапии в марте 2017 г. обнаружены новые метастатические очаги в ретрофарингеальных лимфатических узлах и паравертебральных мягких тканях шеи слева. Процесс признан неоперабельным. Определен высокий уровень экспрессии PD-L1 (50 %) в опухоли. Консилиум специалистов принял решение начать лечение ингибиторами рецепторов PD-1. С марта по декабрь 2017 г. была проведена терапия пембролизумабом в дозе 200 мг 1 раз в 3 нед (7 курсов).

Результаты. В феврале 2018 г. при позитронной эмиссионной томографии в ранее пораженных ретрофарингеальных лимфатических узлах и мягких тканях и паравертебральных мягких тканях шеи слева патологического накопления радиофармпрепарата не выявлено. С февраля 2018 г. по настоящее время наблюдается стойкая ремиссия без проведения какой-либо терапии.

Заключение. Представленный клинический случай не только демонстрирует высокую эффективность ингибиторов рецепторов PD-1 в терапии агрессивного рецидивирующего плоскоклеточного рака головы и шеи, но и открывает новые возможности в лечении ослабленных пациентов после предшествующего химиотерапевтического и лучевого воздействия.

Ключевые слова: опухоли головы и шеи, плоскоклеточный рак, ингибиторы рецепторов PD-1, иммунотерапия, пембролизумаб

Для цитирования: Мудунов А.М., Гельфанд И.М., Рыжова О.Д. и др. Клинический случай успешного применения пембролизумаба в лечении рецидивного неоперабельного плоскоклеточного рака головы и шеи. Опухоли головы и шеи 2019;9(1):93–8.

DOI: 10.17650/2222-1468-2019-9-1-93-98

Successful treatment of recurrent unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck using pembrolizumab

A.M. Mudunov¹, I.M. Gelfand¹, O.D. Ryzhova¹, A.A. Akhundov¹, M.N. Narimanov¹, A.V. Ignatova²

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

The study objective is to report a case of successful treatment of recurrent unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck using pembrolizumab (selective inhibitor, preventing the interaction between the programmed death receptor 1 (PD1) and its ligands PD-L1 and PD-L2).

Materials and methods. A 72-year-old male patient was admitted to the Clinic of Head and Neck Tumors, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center with the following diagnosis: primary metachronous malignant tumors: 1) oropharyngeal cancer T2N3M0 (after chemoradiotherapy, no relapse or metastases), 2) skin cancer of the left ear (T2N0M0, stage II, after combination treatment); relapse. After multiple surgeries for repeated relapses and external beam radiotherapy in March 2017, the patient was found to have new metastatic lesions

in the retropharyngeal lymph nodes and paravertebral soft tissues of the neck (left side). The tumor was considered unresectable. The patient had high level of PD-L1 expression in the tumor (50 %), therefore, it was decided to initiate treatment with PD-1 inhibitors. The patient received pembrolizumab (keytruda) 200 mg once every three weeks (7 courses).

Results. Positron emission tomography performed in February 2018 demonstrated no increased uptake of radiopharmaceutical in the retropharyngeal lymph nodes and paravertebral soft tissues of the neck, which were earlier affected. Since that time, the patient demonstrates sustained remission without any therapy.

Conclusion. This case not only shows high efficacy of PD-1 inhibitors for aggressive recurrent head and neck squamous cell carcinoma, but also opens new opportunities for the treatment of weakened patients after chemotherapy and radiation exposure.

Key words: head and neck tumors, squamous cell carcinoma, PD-1 inhibitors, immunotherapy, pembrolizumab

For citation: Mudunov A.M., Gelfand I.M., Ryzhova O.D. et al. Successful treatment of recurrent unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck using pembrolizumab. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2019;9(1):93–8.

Введение

Плоскоклеточный рак занимает большое место в структуре заболеваемости онкологическими заболеваниями головы и шеи и смертности от них. Ежегодно в мире регистрируется более 600 тыс. случаев плоскоклеточного рака этой локализации [1]. У большинства пациентов на момент начала лечения имеется местнораспространенный рак. Более чем у 50 % происходит рецидив в первые 3 года [2, 3]. Медиана выживаемости пациентов, у которых рак прогрессирует в течение 6 мес с момента окончания лечения, не превышает 6 мес [4].

Для 1-й линии терапии используют, как правило, цетуксимаб, препараты платины и 5-фторурацил, в то время как для 2-й линии — чаще всего таксаны и метотрексат. Возможности такого лечения остаются ограниченными: оно позволяет добиться выраженного клинического эффекта (в виде полного или частичного регресса опухоли) не чаще чем в 15 % случаев, при этом применяющиеся противоопухолевые препараты обладают достаточно серьезным токсическим побочным действием [5, 6].

Рецидивирование и метастазирование плоскоклеточного рака головы и шеи часто связано с иммуносупрессией, сопровождающейся экспрессией лигандов программируемой клеточной смерти (programed cell death ligand 1 and 2, PD-L1 and PD-L2), которые ингибируют соответствующие рецепторы (programmed cell death protein 1, PD-1) на поверхности активированных Т-лимфоцитов [7–10].

В последнее время большой клинический и научный интерес в терапии рецидивного плоскоклеточного рака головы и шеи вызывает препарат пембролизумаб на основе моноклональных антител, блокирующих рецепторы PD-1. Эффективность препарата доказана в клиническом исследовании I фазы KEYNOTE-012, в котором сравнивались 2 режима дозирования пембролизумаба: а) 10 мг/кг каждые 2 нед и б) 200 мг 1 раз в 3 нед [11]. В данном исследовании была продемонстрирована высокая эффективность препарата у пациентов с рецидивным и метастатическим плоскоклеточ-

ным раком головы и шеи с наличием экспрессии PD-L1 (≥ 1 %). При этом частота объективного ответа (полного или частичного регресса опухоли) составила 18 %, медиана выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости — соответственно 2 мес (95 % ДИ 2–4 мес) и 13 мес (95 % ДИ 5 мес — не достигнуто), медиана продолжительности ответа на терапию — 53 нед. Эффективность препарата подтверждает и исследование KEYNOTE-055. В него были включены пациенты с рецидивным или метастатическим плоскоклеточным раком головы и шеи, рефрактерным к предшествовавшему лечению препаратами платины или цетуксимабом. Режим предполагал применение фиксированной дозы — 200 мг 1 раз в 3 нед — до прогрессирования заболевания (но не более 24 мес) либо до возникновения неконтролируемых токсических реакций. По результатам анализа у 1 (0,6 %) из 171 пациента наблюдался полный регресс опухоли, у 27 (16 %) — частичный ответ. Медиана общей выживаемости составила 8 (6–11) мес, 6-месячной общей выживаемости — 59 %. Медиана выживаемости без прогрессирования равнялась 2,1 (2,1–2,1) мес, а 6-месячной выживаемости без прогрессирования — 24 %.

Представляем клинический случай, демонстрирующий эффективность регуляторов иммунного ответа.

Клиническое наблюдение

Больной Д., 72 лет, в июле 2015 г. поступил в клинику опухолей головы и шеи Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина с диагнозом: первичные метакронные злокачественные опухоли: 1) рак ротоглотки T2N3M0 (состояние после химиолучевой терапии в 2013 г., без рецидива и метастазов), 2) рак кожи левой ушной раковины (T2N0M0, II стадия, состояние после комбинированного лечения в 2015 г.); рецидив опухоли. Состояние после повторного хирургического лечения в июне 2016 г. Продолжающийся рост опухоли. Состояние после многократных хирургических вмешательств по поводу повторных рецидивов. Прогрессирование в виде рецидива метастазов на шее слева, метастазы в ретрофарингеальных лимфатических узлах.

Сопутствующие заболевания. Ишемическая болезнь сердца. Атеросклероз аорты и коронарных артерий, головного мозга. Недостаточность кровообращения II функционального класса по NYHA (New York Heart Association). Острое нарушение мозгового кровообращения в 2007 г. Дисциркуляторная энцефалопатия. Гипертоническая болезнь II степени, III стадии. Расслаивающаяся аневризма аорты. Электрокардиостимулятор с 2013 г.

Жалобы на наличие язвы на коже левой ушной раковины.

Анамнез. В 2011–2012 гг. по поводу рака ротоглотки с метастазами в лимфатических узлах шеи слева (T3N3M0) проведен курс химиолучевой терапии (суммарная очаговая доза 68 Гр, разовая очаговая доза 2 Гр) области ротоглотки и шеи с 2 сторон. Лучевая терапия сочеталась с конкурентной химиотерапией карбоплатином и введением цетуксимаба. При контрольном обследовании после окончания лечения наблюдался полный регресс опухоли.

В июле 2015 г. пациент отметил появление мацерации и покраснения кожи в области левой ушной раковины. В этом же месяце он обратился в Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина, где верифицировали плоскоклеточный рак кожи левой ушной раковины. Выполнено удаление опухоли с резекцией левой ушной раковины.

В сентябре 2015 г. в левой околоушной области отмечено появление болевого синдрома, язвы диаметром до 0,5 см, отек тканей. По данным компьютерной томографии (КТ) от 08.10.2015 у основания наружного уха слева выявлено васкуляризованное образование размерами 1,5 × 1,0 × 4,5 см, распространяющееся на нижний полюс околоушной слюнной железы (его размеры 1,2 × 1,0 × 3,0 см); увеличения лимфатических узлов на шее слева не обнаружено (рис. 1).

Выполнена пункция образования. Цитологическое заключение: плоскоклеточный рак.

При ультразвуковом исследовании (12.10.2015) по задней поверхности левой околоушной слюнной железы визуализировано образование в виде тяжа размерами 4,4 × 1,0 см, с кровотоком по периферии.

Учитывая резектабельность опухоли, принято решение выполнить хирургическое вмешательство. 21.10.2015 проведена повторная резекция левой ушной раковины, паротидэктомия слева с сохранением ветвей лицевого нерва.

Гистологическое заключение: в ткани ушной раковины имеется участок изъязвления диаметром 0,7 см, узел размерами 1,5 × 1,5 см мягкой консистенции; опухоль врастает в прилежащие мягкие ткани и околоушную слюнную железу. Опухоль имеет строение высокодифференцированного ороговевающего плоскоклеточного рака, края резекции без элементов опухолевого роста.

С учетом того, что ранее область хирургического вмешательства не подвергалась облучению, решено назначить курс дистанционной лучевой терапии.

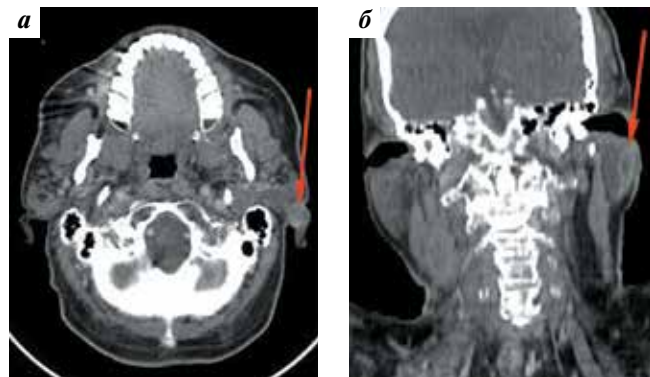


Рис. 1. Пациент Д. Третий рецидив плоскоклеточного рака кожи левой ушной раковины. Компьютерная томография головы и шеи с внутривенным контрастированием: а – аксиальный срез; б – фронтальный срез. Визуализировано образование с периферическим накоплением контрастного вещества в области основания левой ушной раковины, распространяющееся вдоль заднего края левой околоушной железы до нижнего полюса Fig. 1. Patient D. Third relapse of squamous cell carcinoma of the left ear skin. Contrast-enhanced computed tomography images: a – axial image; б – frontal image. A tumor with peripheral accumulation of contrast agent is visualized at the base of the left ear. The tumor spreads along the posterior edge of the left parotid gland to the lower pole

С 12.11.2015 по 23.12.2015 проведено облучение области ушной раковины и околоушной области слева (суммарная очаговая доза 60 Гр).

При контрольном осмотре в феврале 2016 г. отмечено появление инфильтрата в проекции послеоперационного рубца на шее слева, ниже зоны хирургического вмешательства, диаметром около 2 см. При пункции подтвержден рецидив опухоли (рис. 2). 15.02.2016

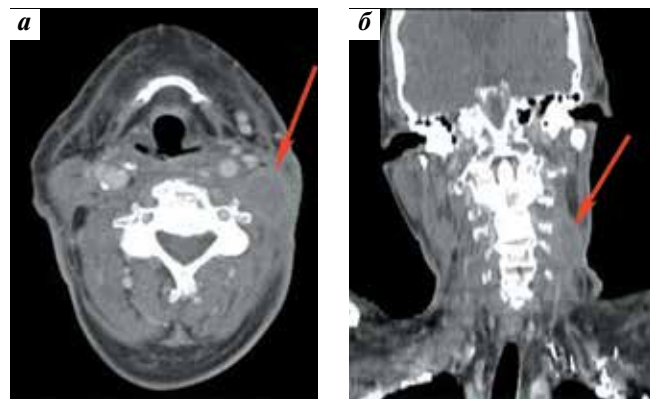


Рис. 2. Пациент Д. Пятый рецидив плоскоклеточного рака кожи левой ушной раковины в мягкие ткани шеи. Компьютерная томография головы и шеи с внутривенным контрастированием: а – аксиальный срез; б – фронтальный срез. Визуализировано неоднородное образование с периферическим накоплением контрастного вещества в мягких тканях шеи слева на уровне нижнего края позвонка С₂, распространяющееся кзади от сосудистого пучка до нижней трети шеи Fig. 2. Patient D. Fifth relapse of squamous cell carcinoma of the left ear (involving skin and soft tissues of the neck). Contrast-enhanced computed tomography images: a – axial image; б – frontal image. A non-homogeneous tumor with peripheral accumulation of contrast agent is visualized in the soft tissues of the neck (at the lower edge of the C₂ body, left side); the tumor spreads posteriorly from the vascular bundle to the lower third of the neck

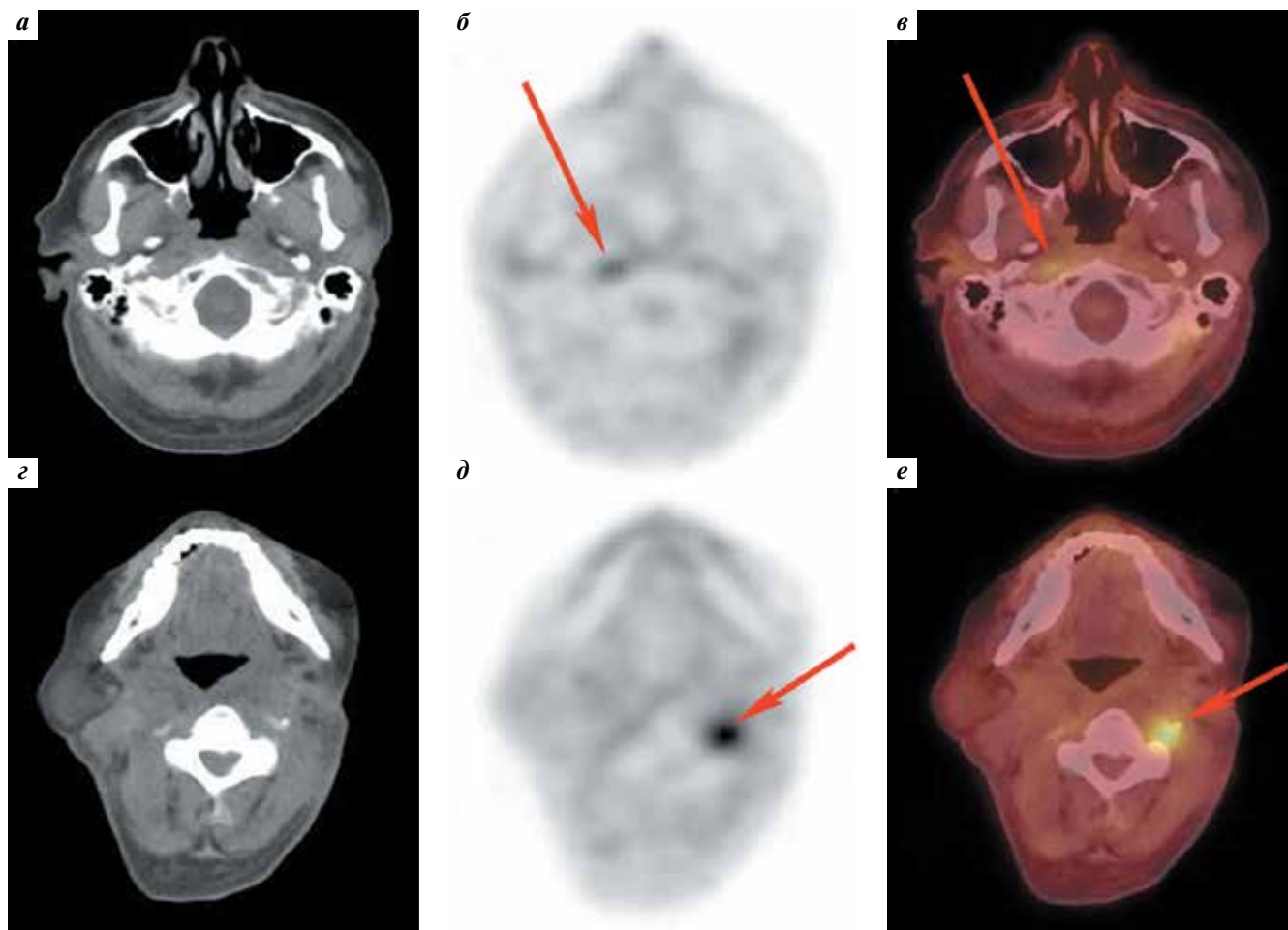


Рис. 3. Пациент Д. Шестой рецидив плоскоклеточного рака кожи левой ушной раковины в мягкие ткани шеи. Аксиальные срезы на уровне носоглотки (а, б, в) и на уровне ротоглотки (з, д, е). Компьютерная томография (а, з), позитронная эмиссионная томография с $[^{18}\text{F}]$ -фтордезоксиглюкозой (б, д), совмещенные изображения (в, е). Очаговое накопление радиофармпрепарата в ретрофарингеальном лимфатическом узле справа (б, в) и в узловом образовании в паравerteбральных мягких тканях шеи слева (д, е)

Fig. 3. Patient D. Sixth relapse of squamous cell carcinoma of the left ear (involving skin and soft tissues of the neck). Axial images at the level of nasopharynx (а, б, в) and oropharynx (з, д, е). Computed tomography (CT) scans (а, з), $[^{18}\text{F}]$ -fluorodeoxyglucose positron emission tomography (PET) scans (б, д), fused PET/CT scans (в, е). Focal $[^{18}\text{F}]$ -fluorodeoxyglucose uptake is visualized in the retropharyngeal lymph node (right side) (б, в) and a nodal tumor in the paravertebral soft tissues of the neck (left side) (д, е)

в клинике опухолей головы и шеи выполнено удаление рецидивной опухоли кожи шеи слева, пластика дефекта местными тканями. Гистологическое заключение: узел размерами 2,5 × 1,5 см имеет строение плоскоклеточного ороговевающего рака.

При контрольном осмотре в мае 2016 г. выявлен повторный рецидив опухоли в области послеоперационного рубца на шее слева. 30.05.2016 выполнено очередное иссечение рецидивной опухоли. Гистологическое заключение: узел диаметром 2,5 см имеет строение плоскоклеточного ороговевающего рака, прорастает на глубину 1 см, края резекции без элементов опухолевого роста.

В ноябре и декабре 2016 г. проведено повторное иссечение рецидивов опухоли в области шеи слева.

По данным контрольной позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с рентгеновской КТ, в марте 2017 г. выявлено прогрессирование опухолевого процесса

в виде появления новых метастатических очагов в ретрофарингеальных лимфатических узлах и паравerteбральных мягких тканях шеи слева (рис. 3). Процесс признан неоперабельным. С учетом ранее проведенной лучевой и химиолучевой терапии, распространенности опухолевого процесса, низкого соматического статуса (ECOG 3) было решено обсудить возможность проведения таргетной иммунотерапии. При дополнительном исследовании обнаружена высокая экспрессия рецептора PD-1 (50 %) в опухоли. Консилиум специалистов принял решение начать лечение ингибиторами рецепторов PD-1.

С марта по декабрь 2017 г. вводили препарат пембролизумаб в дозе 200 мг внутривенно капельно 1 раз в 3 нед. Всего провели 7 курсов терапии препаратом. В феврале 2018 г. по данным контрольной КТ с контрастным усилением, позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с рентгеновской КТ, наблюдался полный

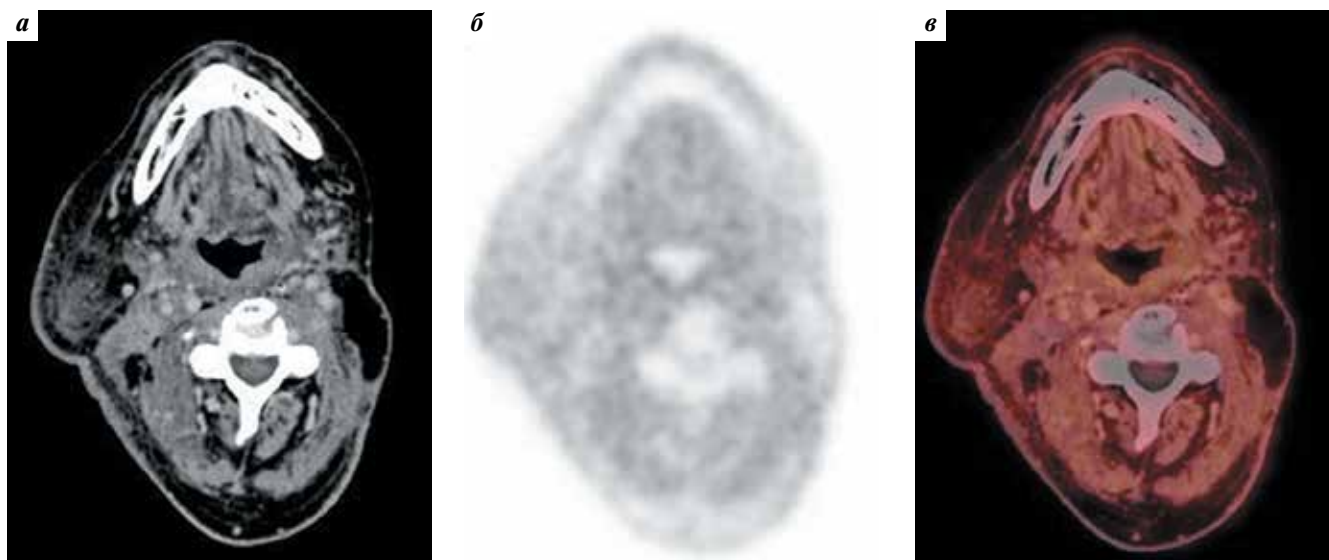


Рис. 4. Пациент Д. Состояние после терапии пембролизумабом. Компьютерная томография с внутривенным контрастированием (а), позитронная эмиссионная томография с [^{18}F]-фторэтилтирозином (б), совмещенные изображения (в). Аксиальные срезы на уровне ротоглотки. Патологической ткани с повышенным накоплением радиофармпрепарата не выявлено. Визуализированы послеоперационные изменения мягких тканей шеи слева (рис. 4). Patient D after treatment with pembrolizumab. Contrast-enhanced computed tomography (CT) scan (a), [^{18}F]-fluoroethyltyrosine positron emission tomography (PET) scan (b), fused PET/CT scan (c). Axial images at the level of oropharynx. No pathological tissue with increased uptake of radiotracer. Left-sided postoperative changes in the soft tissues of the neck

клинический эффект: в ранее пораженных ретрофарингеальных лимфатических узлах и мягких тканях и паравертебральных мягких тканях шеи слева патологического накопления радиофармпрепарата не выявлено (рис. 4).

С февраля 2018 г. по настоящее время состояние пациента характеризуется как стойкая ремиссия при отсутствии какой-либо терапии.

Плоскоклеточный рак головы и шеи характеризуется высокой частотой местных и регионарных рецидивов — от 25 до 48 % [11, 12]. Локорегионарный контроль у пациентов после хирургического удаления рецидивной опухоли составляет всего 25 % [13]. Таким пациентам в качестве альтернативы может быть предложена паллиативная химиотерапия, но более половины из них умирает в течение 1 года [14]. Пациенты с рецидивным плоскоклеточным раком, как правило уже перенесшие хирургическое лечение, лучевую терапию и химиотерапию, имеют низкий соматический статус, и у них возможности лекарственной терапии ограничены. Большинство публикаций, посвященных изучению

эффективности таргетной терапии ингибиторами EGFR и тирозинкиназ, применяемых в режиме монотерапии, описывают лишь незначительное улучшение выживаемости у пациентов с местно-распространенными формами заболевания. В связи с этим продолжается поиск эффективных и менее токсичных препаратов [13]. Новый класс регуляторов иммунного ответа — ингибиторы рецепторов PD-1 — зарекомендовали себя как высокоэффективное средство лечения рецидивного плоскоклеточного рака головы и шеи, что иллюстрирует приведенный клинический пример.

Заключение

Описанный клинический случай не только демонстрирует высокую эффективность ингибиторов рецепторов PD-1 в терапии агрессивного рецидивирующего плоскоклеточного рака головы и шеи, но и открывает новые их возможности в лечении ослабленных пациентов после предшествующего химиотерапевтического и лучевого воздействия.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136(5):E359–86. DOI: 10.1002/ijc.29210. PMID: 25220842.
2. Cooper J.S., Pajak T.F., Forastiere A.A. et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2004;350(19):1937–44. DOI: 10.1056/NEJMoa032646. PMID: 15128893.
3. Saloura V., Cohen E.E., Licitra L. et al. An open-label single-arm, phase II trial of zalutumumab, a human monoclonal anti-EGFR antibody, in patients with platinum-refractory squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Chemother Pharmacol* 2014;73(6):1227–39. DOI: 10.1007/s00280-014-2459-z. PMID: 24714973.
4. Мудунов А.М., Нариманов М.Н., Сафаров Д.А. Новые возможности имму-

- нотерапии в лечении распространенного рецидивного плоскоклеточного рака органов головы и шеи. Опухоли головы и шеи 2017;7(2):99–105. [Mudunov A.M., Narimanov M.N., Safarov D.A. New opportunities for immune therapy in patients with disseminated recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2017;7(2):99–105. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2222-1468-2017-7-2-99-105.
5. Ferris R.L. Immunology and immunotherapy of head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2015;33(29):3293–304. DOI: 10.1200/JCO.2015.61.1509. PMID: 26351330.
 6. Topalian S.L., Drake C.G., Pardoll D.M. Immune checkpoint blockade: a common denominator approach to cancer therapy. *Cancer Cell* 2015;27(4):450–61. DOI: 10.1016/j.ccell.2015.03.001. PMID: 25858804.
 7. Li J., Jie H.B., Lei Y. et al. PD-1/SHP-2 inhibits Tc1/Th1 phenotypic responses and the activation of T cells in the tumor microenvironment. *Cancer Res* 2015;75(3):508–18. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-1215. PMID: 25480946.
 8. Badoual C., Hans S., Merillon N. et al. PD-1-expressing tumor-infiltrating T cells are a favorable prognostic biomarker in HPV-associated head and neck cancer. *Cancer Res* 2013;73(1):128–38. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-2606. PMID: 23135914.
 9. Concha-Benavente F., Srivastava R.M., Trivedi S. et al. Identification of the cellintrinsic and -extrinsic pathways downstream of EGFR and IFN γ that induce PD-L1 expression in head and neck cancer. *Cancer Res* 2016;76(5):1031–43. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-15-2001. PMID: 26676749.
 10. Baum J., Siewert T., Pfister D.G. et al. Preliminary results from KEYNOTE-055: pembrolizumab after cisplatin and cetuximab failure in head and neck squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2016; 34(suppl):6011.
 11. Schwartz G.J., Mehta R.H., Wenig B.L. Salvage treatment for recurrent squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Head Neck* 2000;22(1):34–41. PMID: 10585603.
 12. Koo B.S., Lim Y.C., Lee J.S., Choi E.C. Recurrence and salvage treatment of squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Oral Oncol* 2006;42(8):789–94. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2005.11.016. PMID: 16455287.
 13. Dean N.R., Sweeny L.J. Magnuson S. Outcomes of recurrent head and neck cutaneous squamous cell carcinoma. *J Skin Cancer* 2011;2011:972497. DOI: 10.1155/2011/972497. PMID: 21773040.
 14. Ahmed S.M., Cohen E.E. Treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck in the metastatic and refractory settings: advances in chemotherapy and the emergence of small molecule epidermal growth factor receptor kinase inhibitors. *Curr Cancer Drug Targets* 2007;7(7): 666–73. PMID: 18045071.

Вклад авторов

А.М. Мудунов: написание текста статьи;
И.М. Гельфанд: написание текста статьи;
О.Д. Рыжова: интерпретация данных компьютерной и позитронной эмиссионной томографии;
А.А. Ахундов: обзор публикаций по теме статьи, научное редактирование статьи;
М.Н. Нариманов: обзор публикаций по теме статьи, научное редактирование статьи;
А.В. Игнатова: написание текста статьи.

Authors' contributions

A.M. Mudunov: article writing;
I.M. Gelfand: article writing;
O.D. Ryzhova: interpretation of computed and positron emission tomography images;
A.A. Akhundov: reviewing of publications of the article's theme, scientific editing of the article;
M.N. Narimanov: reviewing of publications of the article's theme, scientific editing of the article;
A.V. Ignatova: article writing.

ORCID авторов/ORCID of authors

А.М. Мудунов/A.M. Mudunov: <https://orcid.org/0000-0003-1255-5700>
И.М. Гельфанд/I.M. Gelfand: <https://orcid.org/0000-0002-4496-6128>
О.Д. Рыжова/O.D. Ryzhova: <https://orcid.org/0000-0002-8483-0081>
А.А. Ахундов/A.A. Akhundov: <https://orcid.org/0000-0002-9543-990X>
М.Н. Нариманов/M.N. Narimanov: <https://orcid.org/0000-0003-1806-8401>
А.В. Игнатова/A.V. Ignatova: <https://orcid.org/0000-0002-6796-0968>

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

Финансирование. Статья выпущена при финансовой поддержке компании MSD
Financing. The article was prepared with the financial support of MSD.

Информированное согласие. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.
Informed consent. The patient gave written informed consent to the publication of his data.

Органосохраняющее лечение местно-распространенного рака гортаноглотки с применением регионарной внутриартериальной химиотерапии у пациента с единственной функционирующей почкой

А.А. Ахундов¹, А.М. Мудунов¹, Б.И. Долгушин¹, М.Н. Нариманов¹, Д.А. Сафаров¹,
И.А. Трофимов¹, И.М. Гельфанд¹, В.З. Доброхотова², Чень Хуэй²

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

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

Контакты: Давид Афатдинович Сафаров safarowd@mail.ru

Введение. Избежать ларингэктомии и повысить качество жизни пациентов позволяет химиолучевая терапия в конкурентном режиме, однако ее токсичность достаточно высока, что сильно ограничивает применение такого подхода у пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями. Альтернативой системной химиотерапии считается введение высоких доз химиопрепаратов непосредственно в питающий опухоль сосуд через микрокатетер.

Цель исследования — представить клинический случай применения внутриартериальной химиотерапии для лечения местно-распространенного рака гортаноглотки у пациента с единственной функционирующей почкой.

Материалы и методы. В клинику опухолей головы и шеи Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина обратился пациент К., 55 лет, с раком гортаноглотки с метастазами в лимфатические узлы шеи с 2 сторон (T3N2M0, IV стадия). Применение системной химиотерапии у пациента было ограничено по причине функционирования только 1 почки. Проведены 3 курса внутриартериальной химиотерапии доцетакселом и цисплатином в дозе 60 мг/м² (с детоксикацией тиосульфатом натрия) и последующая лучевая терапия, системная инфузия 5-фторурацила.

Результаты. Основным побочным эффектом на фоне лечения был отек слизистой оболочки глотки и гортани, однако выраженной дыхательной недостаточности не наблюдалось. Симптомы были купированы ингаляциями кислородно-гидрокортизоновой смеси. Состояние единственной функционирующей почки при динамическом лабораторном и инструментальном контроле на фоне лечения не ухудшилось.

Заключение. Регионарная внутриартериальная химиотерапия дала хороший эффект у пациента с выраженной сопутствующей патологией и абсолютными противопоказаниями к проведению системной химиотерапии.

Ключевые слова: метастазирующий рак гортаноглотки, внутриартериальная химиотерапия, системная химиотерапия, токсичность, противопоказания

Для цитирования: Ахундов А.А., Мудунов А.М., Долгушин Б.И. Органосохраняющее лечение местно-распространенного рака гортаноглотки с применением регионарной внутриартериальной химиотерапии у пациента с единственной функционирующей почкой. Опухоли головы и шеи 2019;9(1):99–103.

DOI: 10.17650/2222-1468-2019-9-1-99-103

Organ preservation treatment of locally advanced cancer of the laryngopharynx using regional intra-arterial chemotherapy in a patient with solitary kidney

A.A. Akhundov¹, A.M. Mudunov¹, B.I. Dolgushin¹, M.N. Narimanov¹,
D.A. Safarov¹, I.A. Trofimov¹, I.M. Gelfand¹, V.Z. Dobrokhotova², Chen Hui²

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

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia;
Bld. 4, 2 Bol'shaya Pirogovskaya St., Moscow 119 991, Russia

Introduction. Chemoradiation therapy with a competitive regimen allows to avoid laryngectomy and increase patients' quality of life. However, it's highly toxic and this limits the use of this approach in patients with severe concomitant disorders. The alternative to systemic chemotherapy is infusion of high doses of chemotherapy drugs directly into a vessel supplying the tumor through a microcatheter.

The study objective is to present a clinical case of using intra-arterial chemotherapy for treatment of locally advanced laryngopharyngeal cancer in a patient with a solitary functioning kidney.

Materials and methods. Patient K., 55 years old, applied to the Head and Neck Tumors Clinical of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology with laryngopharyngeal cancer and bilateral metastases in the lymph nodes (T3N2M0, stage IV). Use of systemic chemotherapy for this patient was limited because he had only 1 functional kidney. Three (3) courses of intra-arterial chemotherapy with docetaxel and cisplatin 60 mg/m² (with detoxification with sodium thiosulfate) and subsequent radiation therapy, systemic infusion of 5-fluorouracil were performed.

Results. The main side effect of the treatment was edema of the pharyngeal and laryngeal mucosa but without severe respiratory distress. The symptoms were corrected with inhalations of oxygen-hydrocortisone mixture. Laboratory and instrumental control during treatment didn't show any deterioration of the state of the solitary functioning kidney.

Conclusion. Regional intra-arterial chemotherapy demonstrated a satisfactory effect in a patient with severe concomitant pathology and absolute contraindications for systemic chemotherapy.

Key words: locally advanced laryngopharyngeal cancer, intra-arterial chemotherapy, systemic chemotherapy, toxicity, contraindications

For citation: Akhundov A.A., Mudunov A.M., Dolgushin B.I. et al. Organ preservation treatment of locally advanced cancer of the laryngopharynx using regional intra-arterial chemotherapy in a patient with solitary kidney. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2019;9(1):99–103.

Введение

В структуре заболеваемости опухолями головы и шеи доля рака гортаноглотки составляет 3 %. В США ежегодно диагностируется около 2500 новых случаев этого заболевания [1]. Пик заболеваемости наблюдается в возрасте 50–60 лет [2].

В 65–85 % случаев опухоль локализуется в грушевидном синусе, в 10–20 % случаев поражает заднюю стенку глотки [3]. Характерно, что опухоли грушевидного синуса чаще всего характеризуются инфильтративным ростом и незначительно возвышаются над поверхностью слизистой оболочки, тогда как опухоли, исходящие из слизистой оболочки задней стенки глотки, чаще растут экзофитно и могут достигать достаточно больших размеров (≥ 5 см) на момент первичной диагностики [4]. Опухоли слизистой оболочки гортаноглотки также склонны к подслизистому распространению, что ведет к появлению вторичных очагов в области верхних дыхательных и пищеварительных путей, слизистая оболочка которых при этом выглядит неизменной при осмотре [1, 4].

В подавляющем большинстве случаев морфологическим вариантом рака гортаноглотки является плоскоклеточный рак [1]. Нередко у пациентов на момент диагностики имеется множественное злокачественное образование; примерно у 25 % пациентов выявляют одновременно и первичные, и вторичные опухоли [5].

Для рака гортаноглотки характерно агрессивное течение и диффузное локальное распространение, раннее регионарное метастазирование и относительно высокая частота появления отдаленных метастазов. Примерно в 80–85 % случаев диагноз ставят на III–IV стадии заболевания. На этот момент более 50 % пациентов имеют клинически определяемые метастазы в шейных лимфатических узлах, 17 % пациентов – отдаленные метастазы [6]. Частота

отдаленных метастазов, обнаруженных при аутопсии пациентов с плоскоклеточным раком гортаноглотки, достигает 60 % [7].

В клинической картине рака данной локализации преобладают симптомы дисфагии различной степени выраженности; они регистрируются примерно в 45 % случаев. Жалобы на оталгию предъявляют 14,2 % пациентов, на изменение голоса – 16 %, причем оно считается поздним симптомом, который указывает на распространение опухоли в гортань или поражение возвратного гортанного нерва [2].

Тактика лечения пациентов с поздними стадиями рака гортаноглотки в последние десятилетия претерпела значительные изменения. На сегодняшний день методом выбора является комбинированное лечение, включающее индукционную системную химиотерапию с последующим облучением или хирургическим вмешательством.

В последние десятилетия проводится множество исследований с целью разработки метода органосохраняющего лечения, позволяющего избежать ларингэктомии и тем самым улучшить качество жизни пациентов. Показано, что лучевая терапия в конкурентном режиме с системной химиотерапией позволяет в ряде случаев избежать оперативного вмешательства. Однако при этом не удается достичь повышения общей выживаемости, а токсичность лечения сохраняется на достаточно высоком уровне, что сильно ограничивает применение такого подхода у пожилых, ослабленных больных, особенно с отягощенным соматическим анамнезом [8, 9].

Альтернативой системной химиотерапии может быть введение высоких доз химиопрепаратов непосредственно в питающий опухоль сосуд через микрокатетер. Представляем клинический случай применения внутриартериальной химиотерапии для лечения метастазирующего рака гортаноглотки у пациента с единственной функционирующей почкой.

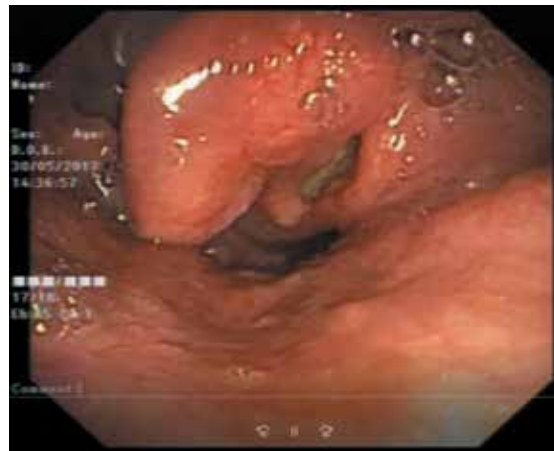


Рис. 1. Пациент К. Эндоскопическое исследование. Опухоль, распространяющаяся от правого грушевидного синуса, правой черпалонадгортанной складки и свободного отдела надгортанника с переходом за срединную линию, обе язычно-надгортанные складки до уровня правой голосовой складки и на переднюю комиссуру

Fig. 1. Patient K. Endoscopic examination. Tumor spreading from the right pyriform sinus, right aryepiglottic fold and free part of the epiglottis through the median line, both glossoepiglottic folds to the level of the right vocal fold and onto the anterior commissure

Клиническое наблюдение

Пациент К., 55 лет, обратился в клинику опухолей головы и шеи Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина с диагнозом рака гортаноглотки с метастазами в лимфатических узлах шеи с 2 сторон (T3N2M0, IV стадия).

При рентгеновской компьютерной томографии в гортаноглотке визуализирована опухоль, распространяющаяся от правого грушевидного синуса, правой черпалонадгортанной складки и свободного отдела надгортанника за срединную линию, обе язычно-надгортанные складки до уровня правой голосовой складки с переходом на переднюю комиссуру. Размеры опухоли 3,0 × 5,0 см. Проведено эндоскопическое исследование (рис. 1). При ультразвуковой компьютерной томографии обнаружены метастатически измененные лимфатические узлы

в средней и верхней трети шеи с 2 сторон диаметром до 1,5 см.

Пациент ранее перенес удаление почки, что не позволило провести лечение по стандартному протоколу (системную химиотерапию с включением нефротоксичных препаратов платины). Хирургический метод (ларингэктомия, фасциально-фулярное иссечение клетчатки шеи с 2 сторон) был отвергнут как крайне травматичный и инвалидизирующий.

Мы приняли решение о проведении регионарной внутриартериальной химиотерапии с последующей лучевой терапией.

Под местной анестезией выполнили пункцию бедренной артерии по Сельдингеру, под рентгеноскопическим контролем провели микрокатетер в наружную сонную артерию, осуществили суперселективную катетеризацию верхних гортанных артерий (рис. 2) с последующим



Рис. 2. Пациент К. Ангиография. Катетеризация верхней гортанной артерии

Fig. 2. Patient K. Angiography. Catherization of the superior laryngeal artery



Рис. 3. Пациент К. Эндоскопическое исследование гортани после проведения 3 курсов полихимиотерапии
 Fig. 3. Patient K. Endoscopic examination after 3 courses of polychemotherapy

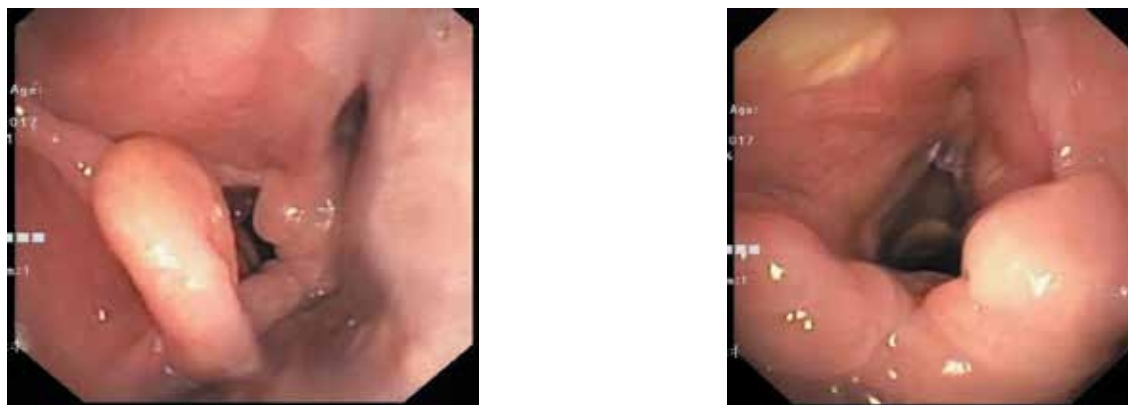


Рис. 4. Пациент К. Эндоскопическое исследование гортани после адъювантной лучевой терапии
 Fig. 4. Patient K. Endoscopic examination of the larynx after adjuvant radiotherapy

введением доцетаксела и цисплатина в дозе 60 мг/м² на фоне детоксикации тиосульфатом натрия. Также выполнили системную инфузию 5-фторурацила.

Последовательно провели 3 курса регионарной внутриартериальной химиотерапии, причем 1-й и 2-й курсы — через правую верхнюю гортанную артерию, 3-й курс — через верхнюю гортанную артерию слева.

Основным побочным эффектом на фоне лечения был отек слизистой оболочки глотки и гортани, однако выраженной дыхательной недостаточности не наблюдалось, и отек был купирован с помощью ингаляций кислородно-гидрокортизоновой смеси. Состояние единственной функционирующей почки на фоне лечения по данным лабораторного и инструментального мониторинга не изменилось.

В последующем проведена дистанционная лучевая терапия на область первичного очага и на область регионарных лимфатических узлов шеи (суммарные очаговые дозы соответственно 70 и 50 Гр).

Обсуждение

Стандартом лечения рака гортаноглотки на III–IV стадиях является индукционная полихимиотерапия с последующей химиолучевой терапией. Однако в представленном клиническом случае пациент ранее

перенес удаление почки, что не позволило провести лечение по стандартному протоколу. Хирургический же подход в данном случае подразумевал бы выполнение ларингэктомии, фасциально-футлярного иссечения клетчатки шеи с двух сторон, т. е. травматичной и инвалидизирующей операции.

В настоящее время все более актуальным становится альтернативный подход к лечению таких пациентов — регионарная внутриартериальная химиотерапия, которая представляет собой введение высоких доз химиопрепаратов непосредственно в питающий опухоль сосуд через микрокатетер. Это позволяет достичь высоких концентраций препарата непосредственно в опухолевой ткани и добиться терапевтического ответа при минимальной токсичности лечения. В ряде исследований была показана высокая эффективность такого подхода, низкая токсичность и удовлетворительные отдаленные результаты лечения [10, 11].

Заключение

Регионарная внутриартериальная химиотерапия дает хороший терапевтический эффект даже у пациентов с тяжелой сопутствующей патологией и абсолютными противопоказаниями к проведению системной химиотерапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Arriagada R., Eschwege F., Cachin Y., Richard J.M. The value of combining radiotherapy with surgery in the treatment of hypopharyngeal and laryngeal cancers. *Cancer* 1983;51(10):1819–25. PMID: 6831347.
2. Tupchong L., Scott C.B., Blitzer P.H. et al. Randomized study of preoperative versus postoperative radiation therapy in advanced head and neck carcinoma: long-term follow-up of RTOG study 73-03. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;20(1):21–8. PMID: 1993628.
3. Barnes L., Johnson J.T. Pathologic and clinical considerations in the evaluation of major head and neck specimens resected for cancer. Part I. *Pathol Annu* 1986; 21 Pt 1:173–250. PMID: 3510415.
4. Helliwell T.R. Best Practice No 169. Evidence based pathology: squamous carcinoma of the hypopharynx. *J Clin Pathol* 2003;56(2):81–5. PMID: 12560383.
5. Raghavan U., Quraishi S., Bradley P.J. Multiple primary tumors in patients diagnosed with hypopharyngeal cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;128(3):419–25. DOI: 10.1067/mhn.2003.98. PMID: 12646847.
6. Spector J.G., Sessions D.G., Haughey B.H. et al. Delayed regional metastases, distant metastases, and second primary malignancies in squamous cell carcinomas of the larynx and hypopharynx. *Laryngoscope* 2001;111(6):1079–87. DOI: 10.1097/00005537-200106000-00028. PMID: 11404625.
7. Kotwall C., Sako K., Razaack M.S. et al. Metastatic patterns in squamous cell cancer of the head and neck. *Am J Surg* 1987;154(4):439–42. PMID: 3661849.
8. Lefebvre J.L., Andry G., Chevalier D. Laryngeal preservation with induction chemotherapy for hypopharyngeal squamous cell carcinoma: 10-year results of EORTC trial 24891. *Ann Oncol* 2012;23(10):2708–14. DOI: 10.1093/annonc/mds065. PMID: 22492697.
9. Ahn D., Kim J.H., Sohn J.H. Laryngeal preservation in stage III/IV resectable laryngo-hypopharyngeal squamous cell carcinoma following concurrent chemoradiotherapy with capecitabine/cisplatin. *Mol Clin Oncol* 2013;1(4):685–91. DOI: 10.3892/mco.2013.113. PMID: 24649229.
10. Furusaka T., Matsuda A., Tanaka A. Laryngeal preservation in advanced piriform sinus squamous cell carcinomas using superselective intra-arterial chemoradiation therapy with three agents. *Acta Otolaryngol* 2013;133(3):318–26. DOI: 10.3109/00016489.2012.744144. PMID: 23153059.
11. Furusaka T., Matsuda A., Tanaka A. Superselective intra-arterial chemoradiation therapy for functional laryngeal preservation in advanced squamous cell carcinoma of the glottic larynx. *Acta Otolaryngol* 2013;133(6):633–40. DOI: 10.3109/00016489.2012.759275. PMID: 23394224.

Вклад авторов

А.А. Ахундов: получение данных для анализа, экспертная оценка данных;
 А.М. Мудунов: проведение лечения, сбор данных для анализа, руководство исследовательской группой;
 Б.И. Долгушин: анализ публикаций по теме статьи, анализ полученных данных;
 М.Н. Нариманов: анализ полученных данных;
 Д.А. Сафаров: написание текста статьи;
 И.А. Трофимов: работа в рентгенооперационной, определение тактики проведения процедуры;
 И.М. Гельфанд: курация пациента, проведение инструментальных исследований;
 В.З. Доброхотова: подготовка иллюстраций, итогового варианта статьи.
 Чень Хуэй: курация пациента, проведение инструментальных исследований.

Authors' contributions

A.A. Akhundov: obtaining data for analysis, expert evaluation of data;
 A.M. Mudunov: treatment, obtaining data for analysis, management of the study group;
 B.I. Dolgushin: reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data;
 M.N. Narimanov: analysis of the obtained data;
 D.A. Safarov: article writing;
 I.A. Trofimov: work in x-ray operating room, determining the tactics of the procedure;
 I.M. Gelfand: supervision of the patient, instrumental examination;
 V.Z. Dobrokhotova: preparation of illustrations, preparation of the final version of the article.
 Chen Hui: supervision of the patient, instrumental examination.

ORCID авторов/ORCID of authors

А.А. Ахундов/A.A. Akhundov: <https://orcid.org/0000-0002-9543-990X>
 А.М. Мудунов/A.M. Mudunov: <https://orcid.org/0000-0003-1255-5700>
 Б.И. Долгушин/B.I. Dolgushin: <https://orcid.org/0000-0001-7185-7165>
 М.Н. Нариманов/M.N. Narimanov: <https://orcid.org/0000-0003-1806-8401>
 Д.А. Сафаров/D.A. Safarov: <https://orcid.org/0000-0003-2793-5597>
 И.А. Трофимов/I.A. Trofimov: <https://orcid.org/0000-0002-5800-8684>
 И.М. Гельфанд/I.M. Gelfand: <https://orcid.org/0000-0002-4496-6128>
 В.З. Доброхотова/V.Z. Dobrokhotova: ORCID 0000-0001-5889-392X

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: 11.02.2019. **Принята к публикации:** 19.03.2019.

Article received: 11.02.2019. **Accepted for publication:** 19.03.2019.

Психологический дистресс у онкологических больных после ларингэктомии

Г.А. Ткаченко¹, С.О. Подвизников², А.М. Мудунов¹, О.А. Обухова¹, А.А. Ахундов,
М.М. Хуламханова³, Е.И. Скворцова⁴

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

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

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

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

Контакты: Галина Андреевна Ткаченко mitg71@mail.ru

Цель исследования – изучить психическое состояние больных раком гортани после ларингэктомии.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 38 больных на различных этапах лечения рака гортани. Для оценки психического состояния использована госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS) и опросник выраженности психопатологической симптоматики (SCL-90-R).

Результаты. До операции психическое состояние больных в целом статистически значимо не отличалось от условно-нормативных показателей (представленных в научной литературе), хотя и наблюдалось незначительное повышение оценки по шкалам депрессивности и тревожности, а также индекса тяжести дистресса. После операции у всех больных оценка повышалась по всем шкалам, но статистически значимое повышение зарегистрировано только по шкалам тревожности, депрессивности, соматизации, враждебности, межличностной чувствительности. Через 6 мес после ларингэктомии у пациентов выявлен высокий уровень дистресса; средняя оценка тревоги снижается по сравнению с послеоперационным уровнем, хотя и остается по-прежнему высокой относительно дооперационного уровня и нормативных показателей. Отмечается статистически значимое повышение оценки по шкалам депрессивности и межличностной чувствительности.

Заключение. Эти данные свидетельствуют о необходимости создания специальных программ психологической реабилитации больных раком гортани, направленных на обучение их методам самостоятельной регуляции психического состояния с целью повышения их стрессоустойчивости.

Ключевые слова: психологический дистресс, рак гортани, ларингэктомия, тревога, депрессия

Для цитирования: 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.

DOI: 10.17650/2222-1468-2019-9-1-104-110

Psychological distress in cancer patients after laryngectomy

G.A. Tkachenko¹, S.O. Podvyaznikov², A.M. Mudunov¹, O.A. Obukhova¹, A.A. Akhundov, M.M. Khulamkhanova³, E.I. Skvortsova⁴

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;

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

⁴I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia;
Build. 4, 2 Bol'shaya PITOGOVSKAYA St., Moscow 2119991, Russia

The study objective is to analyze mental state of patients with laryngeal cancer after laryngectomy.

Materials and methods. The study included 38 patients at various stages of laryngeal cancer treatment. To assess mental state, we used the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) and the Symptom Checklist-90-R (SCL-90-R).

Results. In general, preoperative mental state of study participants was close to that in healthy individuals (described in literature), although there was a slight increase in their levels of depression and anxiety and higher distress severity indices. Six months after laryngectomy, a high level of distress was found; all patients had higher scores in all primary symptom dimensions; however, a significant increase was registered

only for anxiety, depression, somatization, hostility, and interpersonal sensitivity. Six months postoperatively, mean anxiety score reduced, but was still higher than preoperative one and normal one. There was a significant increase in depression score and interpersonal sensitivity score. **Conclusion.** Our findings suggest the need for special programs of psychological rehabilitation for patients with laryngeal cancer to teach them the skills needed for self-regulation of mental state in order to increase their stress resistance.

Key words: psychological distress, laryngeal cancer, laryngectomy, anxiety, depression

For citation: Tkachenko G.A., Podvyaznikov S.O., Mudunov A.M. et al. Psychological distress in cancer patients after laryngectomy. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2019;9(1):104–10.

Введение

В структуре злокачественных новообразований области головы и шеи значительную долю составляет рак гортани. При лечении этой патологии в большинстве случаев выполняется хирургическое вмешательство – ларингэктомия.

Оправданная с онкологических позиций операция приводит к косметическим изменениям внешности больного, нарушению функций дыхания, слюноотделения, глотания, жевания, речи, что, несомненно, отражается на психике больного, порождая тяжелые психологические проблемы – различной степени тяжести расстройства эмоциональной сферы [1–5].

Нарушение голосообразующей функции обуславливает коммуникативную изоляцию человека, соматизацию, развитие тревожно-депрессивных состояний, посттравматического стрессового расстройства в отдаленном периоде и, как следствие, инвалидизацию [6–8].

Потеря голоса, изменения внешности и функциональные ограничения являются основными угрозами для восприятия собственного образа и личностной идентичности человека [9].

Ларингэктомия может вызывать краткосрочные или долгосрочные проблемы адаптации и приспособления к окружающему миру [10].

Если после хирургического лечения эмоциональное состояние больного мешает адаптации к новым условиям функционирования и жизнедеятельности организма, ухудшает качество его жизни, влияя на физическое и материальное благополучие, на взаимоотношения с другими людьми (с коллегами, родственниками), на социальную активность, личностный (карьерный) рост, отдых, – у пациентов сохраняется высокий уровень хронического эмоционального стресса. В ответ на него развиваются психоэмоциональные расстройства, или, по терминологии Г. Селье (1979), психологический дистресс (от греч. dys – приставка, означающая расстройство + англ. stress – напряжение) [11]. Он проявляется тревогой, депрессией, изменением эмоциональных реакций и межличностных отношений, социальной изоляцией [3, 4, 12, 13].

По данным N. Blanco-Piñero и соавт., даже через 5 лет после ларингэктомии более чем у половины больных (57,4 %) был выявлен достоверно более высокий

уровень дистресса [2]. В связи с этим ряд авторов обсуждает необходимость психотерапии дистресса у больных после лечения злокачественных опухолей головы и шеи [3, 13, 14].

Таким образом, представляется актуальным изучение психического состояния больных раком гортани после ларингэктомии.

Цель исследования – оценка психического состояния больных раком гортани до и после ларингэктомии.

Материалы и методы

В исследование включены 36 больных мужского пола в возрасте от 45 до 62 лет с морфологически верифицированным раком гортани II–IV (T3–4N0–2M0) стадий, находившихся на лечении в отделении опухолей головы и шеи Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина.

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.

Психическое состояние больных раком гортани оценивали в динамике: на 1-м этапе – до операции, на 2-м этапе – после операции, на 3-м этапе – через 6 мес после полного завершения лечения.

В ходе исследования после 2-го этапа были исключены 3 пациента: 1 – в связи с изменением объема оперативного вмешательства, 2 – в связи с возникновением осложнений хирургического лечения, что увеличило срок госпитализации и существенно отразилось на психическом состоянии.

Клинико-психологическое исследование включало применение госпитальной шкалы тревоги и депрессии и опросника выраженности психопатологической симптоматики.

Госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety And Depression Scale, HADS) разработана A.S. Zigmond и R.P. Snaith в 1983 г. для выявления и оценки тяжести тревоги и депрессии в условиях общемедицинской практики [15] и адаптирована для использования в отечественной популяции М.Ю. Дробизевым в 1993 г.

Шкала проста в применении и обработке, обладает высокой дискриминантной валидностью в отношении этих эмоциональных состояний. Из шкалы исключены симптомы тревоги и депрессии, которые могут быть интерпретированы как проявления соматического заболевания (например, головокружение, головные боли и др.). Шкала состоит из 14 утверждений, обслуживающих 2 субшкалы: «тревога» и «депрессия». Пункты субшкалы тревоги составлены в соответствии с принципами стандартизованного клинического интервью (present state examination) и личным клиническим опытом авторов и отражают преимущественно психологические проявления тревоги. Пункты субшкалы депрессии отобраны из списка наиболее часто встречающихся жалоб и симптомов и отражают преимущественно ангедонический компонент депрессивного расстройства.

Методика применения была следующей: бланк шкалы, сопровождающийся подробной инструкцией, выдавался пациенту для самостоятельного заполнения. Каждому из 14 утверждений соответствуют 4 варианта ответа, отражающие градации выраженности признака и кодирующиеся по нарастанию тяжести симптома от 0 (отсутствие) до 3 (максимальная выраженность). При интерпретации результатов учитывается суммарный показатель по каждой шкале, при этом выделяется 3 области его значений:

0–7 — норма (отсутствие достоверно определяемых выраженных симптомов тревоги и депрессии),

8–10 — субклинически выраженная тревога или депрессия,

≥11 — клинически выраженная тревога и депрессия.

Опросник выраженности психопатологической симптоматики (Symptom Check List-90 Revised, SCL-90-R) адаптирован и валидирован в лаборатории психологии и психотерапии посттравматического стресса Института психологии РАН [16]. Опросник состоит из 90 утверждений, отражающих наличие как соматических, так и психологических проблем [17] по 9 основным субшкалам:

1. Тревожность — высокий уровень манифестирующей тревожности, соотносящийся с проявлениями нервозности, напряжения, дрожи, приступами паники, ощущением насилия, опасениями и страхом.

2. Депрессивность — совокупность таких проявлений депрессии, как отсутствие интереса к жизни, недостаток мотивации, потеря жизненной энергии, чувство безнадежности, мысли о суициде и т. д.

3. Соматизация — дистресс, возникающий из ощущения телесной дисфункции; компонентами расстройства являются также головные боли, другие боли, общий мышечный дискомфорт и в дополнение — соматические эквиваленты тревожности.

4. Обсессивность-компульсивность — мысли, импульсы и действия, которые переживаются индивидом как непрерывные, непреодолимые и чуждые.

5. Межличностная сензитивность — самоосуждение, чувство беспокойства и заметный дискомфорт в процессе межличностного взаимодействия, а также негативные ожидания относительно любых коммуникаций с другими людьми.

6. Враждебность — мысли, чувства или действия, в которых проявляется негативное аффективное состояние (злость, агрессия, раздражительность, гнев и негодование).

7. Фобическая тревожность — стойкая реакция страха на определенных людей, места, объекты или ситуации, которая характеризуется как иррациональная и неадекватная по отношению к стимулу и ведет к избегающему поведению.

8. Паранойяльность — подозрительность, страх потери независимости, напыщенность, враждебность.

9. Психотизм — избегающий, изолированный, шизоидный стиль жизни.

Методика применения была следующей: опросник выдавали пациентам для заполнения с просьбой оценить по 9 субшкалам степень своего дискомфорта в течение последней недели по 5-балльной шкале (от 0 до 4), где 0 соответствует позиция «совсем не беспокоит», а 4 — «очень сильно беспокоит». Оценка и интерпретация результатов проводилась как по отдельным субшкалам, так и по интегральному показателю — общему индексу тяжести дистресса (GSI). Так как GSI включает информацию о количестве симптомов и их выраженности, он является наиболее информативным показателем, отражающим уровень дистресса.

Математико-статистическая обработка данных осуществлялась с применением пакета программ Statistica 10.0 и включала анализ значимости различий показателей для несвязанных выборок по критерию Манна–Уитни.

Результаты и обсуждение

До операции по HADS было выявлено повышение уровня тревоги и депрессии (табл. 1).

Полученные результаты можно охарактеризовать как ситуативно-обусловленное состояние, в основе которого лежит психогенный стресс, связанный со страхом предстоящей операции, ведущей к функциональным нарушениям, о которых больные были информированы.

Текущее психическое состояние пациентов до операции оценивали путем сопоставления полученных результатов (табл. 2) по шкалам опросника SCL-90-R с условно-нормативными данными [12].

Психическое состояние больных до операции в целом статистически не отличается от имеющихся в литературе условно-нормативных показателей, хотя и наблюдается незначительное повышение

Таблица 1. Уровень тревоги и депрессии у пациентов с раком гортани, оцененный с помощью госпитальной шкалы тревоги и депрессии, $M \pm SD$
Table 1. Levels of anxiety and depression in patients with laryngeal cancer (assessed using the Hospital Anxiety and Depression Scale), $M \pm SD$

Субшкала Subscale	I этап (до операции) Stage I (preoperative)	II этап (после операции) Stage II (postoperative)	III этап (через 6 мес) Stage III (6 months postoperatively)
Тревога Anxiety	8,6 ± 0,5	9,8 ± 0,3*	9,2 ± 0,7
Депрессия Depression	7,4 ± 0,6	10,2 ± 0,7*	10,3 ± 0,8**

*Различия между показателями на I и II этапах исследования статистически значимы ($p < 0,05$).

**Различия между показателями на I и III этапах исследования статистически значимы ($p < 0,05$).

*Significant differences between stages I and II ($p < 0.05$).

**Significant differences between stages I and III ($p < 0.05$).

Таблица 2. Показатели психологического состояния пациентов с раком гортани до операции по данным опросника выраженности психопатологической симптоматики SCL-90-R, $M \pm SD$

Table 2. Preoperative mental state of patients with laryngeal cancer assessed using the Symptom Check List-90 Revised, $M \pm SD$

Субшкала Subscale	I этап Больные ($n = 36$) Stage I Patients ($n = 36$)	Нормативные данные ($n = 1466$)* Healthy individuals ($n = 1466$)*	Статистическая значимость p^{**} Statistical significance p^{**}
Соматизация Somatization	0,71 ± 0,27	0,69 ± 0,65	>0,05
Обсессивность-компульсивность Obsessive-compulsive	0,77 ± 0,40	0,76 ± 0,60	>0,05
Межличностная сензитивность Interpersonal sensitivity	0,76 ± 0,48	0,83 ± 0,63	>0,05
Депрессивность Depression	0,80 ± 0,24	0,68 ± 0,59	>0,05
Тревожность Anxiety	0,86 ± 0,20	0,62 ± 0,62	>0,05
Враждебность Hostility	0,68 ± 0,42	0,71 ± 0,65	>0,05
Фобическая тревожность Phobic anxiety	0,34 ± 0,28	0,35 ± 0,49	>0,05
Паранойяльность Paranoid ideation	0,65 ± 0,26	0,67 ± 0,58	>0,05
Психотизм Psychoticism	0,46 ± 0,42	0,42 ± 0,48	>0,05
Общий индекс тяжести дистресса Global severity index	0,72 ± 0,28	0,64 ± 0,50	>0,05

*Условно-нормативные данные получены в процессе валидации опросника SCL-90-R [12].

**При сопоставлении средних значений обследованной выборки с нормативными данными с учетом стандартных отклонений.

*Normal values were obtained during validation of the SCL-90-R questionnaire [12].

**When comparing mean values in the examined patients with normal values considering standard deviations.

по субшкалам депрессивности и тревожности, а также индекса тяжести дистресса (табл. 2).

После операции психическое состояние пациентов оценивали путем сопоставления результатов, полученных до и после операции по субшкалам

опросника SCL-90-R. Как видно из табл. 3, состояние больных изменилось после операции. Оценка по всем субшкалам повысилась, но статистически значимое увеличение произошло по субшкалам тревожности, депрессивности, соматизации, враждебности,

Таблица 3. Показатели психологического состояния пациентов с раком гортани до операции и после нее по данным опросника выраженности психопатологической симптоматики SCL-90-R, $M \pm SD$

Table 3. Preoperative and postoperative mental state of patients with laryngeal cancer assessed using the Symptom Check List-90 Revised, $M \pm SD$

Субшкала Subscale	I этап (до операции) Stage I (preoperative)	II этап (после операции) Stage II (postoperative)	Статистическая значимость p^* Statistical significance p^*
Соматизация Somatization	0,71 \pm 0,27	1,28 \pm 0,16	<0,05
Обсессивность-компульсивность Obsessive-compulsive	0,77 \pm 0,40	0,89 \pm 0,45	>0,05
Межличностная сензитивность Interpersonal sensitivity	0,76 \pm 0,48	2,46 \pm 0,42	<0,05
Депрессивность Depression	0,80 \pm 0,24	1,86 \pm 0,50	<0,05
Тревожность Anxiety	0,86 \pm 0,20	1,44 \pm 0,34	<0,05
Враждебность Hostility	0,68 \pm 0,42	1,76 \pm 0,47	<0,05
Фобическая тревожность Phobic anxiety	0,34 \pm 0,28	0,98 \pm 0,44	>0,05
Паранойяльность Paranoid ideation	0,65 \pm 0,26	0,80 \pm 0,36	>0,05
Психотизм Psychoticism	0,46 \pm 0,42	0,78 \pm 0,12	>0,05
Общий индекс тяжести дистресса Global severity index	0,72 \pm 0,28	1,92 \pm 0,26	<0,05

*При сопоставлении средних значений обследованной выборки до и после операции с учетом стандартных отклонений.

*When comparing mean preoperative and postoperative values in patients examined considering standard deviations.

межличностной сензитивности. Эти результаты совпадают с оценкой по шкале HADS, по которой также статистически значимо повысился уровень тревоги и депрессии (см. табл. 1).

Высокие показатели соматизации, тревожности, депрессивности у больных свидетельствуют о наличии у них психологического дистресса.

Высокий показатель межличностной сензитивности отражает нарушение восприятия собственного образа и личностной идентичности, трудности в межличностном общении. Проблемы, связанные с нарушением коммуникации, вызывают агрессию, раздражительность и даже гнев по отношению к другим людям, особенно близким. Соответственно, в табл. 3 мы наблюдаем статистически значимое повышение показателя враждебности.

По данным опросника SCL-90-R через 6 мес после завершения лечения у больных диагностирована высокая выраженность психопатологической симптоматики: индекс тяжести дистресса статистически значимо превышает условно-нормативные показатели, что свидетельствует о стойком эмоциональном напряжении.

Из 10 клинических субшкал, представленных в опроснике, статистически значимое превышение

условно-нормативных показателей зарегистрировано по субшкалам депрессивности, межличностной сензитивности (табл. 4).

Из 90 жалоб и проблем, представленных в опроснике SCL-90-R, больных в большей степени беспокоят следующие проблемы (отмеченные как «очень сильные»): «ощущение, что другие не понимают вас или не сочувствуют вам», «ощущение, что вы хуже других», «ощущение собственной никчемности», «отсутствие интереса к чему бы то ни было».

По результатам, представленным в табл. 1, видно, что через 6 мес после полного завершения лечения уровень тревоги по шкале HADS снижается по сравнению с послеоперационным этапом, хотя и остается по-прежнему высоким относительно дооперационного этапа и нормы. При этом отмечается незначительное увеличение уровня депрессии по сравнению с послеоперационным этапом и достоверные различия между I и III этапами исследования (с $7,4 \pm 0,6$ до $10,3 \pm 0,8$ балла соответственно).

Заключение

Через 6 мес после завершения лечения у больных, перенесших ларингэктомию, выявляются высокие

Таблица 4. Показатели психологического состояния больных с раком гортани через 6 мес после операции по данным опросника выраженности психопатологической симптоматики SCL-90-R, $M \pm SD$

Table 4. Mental state of patients with laryngeal cancer 6 months postoperatively assessed using the Symptom Check List-90 Revised, $M \pm SD$

Субшкала Subscale	III этап Больные ($n = 33$) Stage III Patients ($n = 33$)	Нормативные данные ($n = 1466$) Healthy individuals ($n = 1466$)	Статистическая значимость p^* Statistical significance p^*
Соматизация Somatization	$0,86 \pm 0,45$	$0,69 \pm 0,65$	$>0,05$
Обсессивность-компульсивность Obsessive-compulsive	$0,96 \pm 0,37$	$0,76 \pm 0,60$	$>0,05$
Межличностная сензитивность Interpersonal sensitivity	$1,89 \pm 0,35$	$0,83 \pm 0,63$	$<0,05$
Депрессивность Depression	$1,67 \pm 0,31$	$0,68 \pm 0,59$	$<0,05$
Тревожность Anxiety	$1,22 \pm 0,48$	$0,62 \pm 0,62$	$>0,05$
Враждебность Hostility	$0,94 \pm 0,68$	$0,71 \pm 0,65$	$>0,05$
Фобическая тревожность Phobic anxiety	$0,65 \pm 0,46$	$0,35 \pm 0,49$	$>0,05$
Паранойяльность Paranoid ideation	$0,72 \pm 0,41$	$0,67 \pm 0,58$	$>0,05$
Психотизм Psychoticism	$0,62 \pm 0,34$	$0,42 \pm 0,48$	$>0,05$
Общий индекс тяжести дистресса Global severity index	$1,96 \pm 0,48$	$0,64 \pm 0,50$	$<0,05$

*При сопоставлении средних значений обследованной выборки с нормативными данными с учетом стандартных отклонений.

*When comparing mean values in the examined patients with normal values considering standard deviations.

показатели уровня дистресса, тревоги и депрессии, а также нарушение социального функционирования.

Эти данные свидетельствуют о необходимости создания специальных программ психологической

реабилитации больных, направленных на снижение уровня тревоги и депрессии, обучение пациентов методам саморегуляции с целью повышения их стрессоустойчивости.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Pereira da Silva A., Feliciano T., Vaz Freitas S. et al. Quality of life in patients submitted to total laryngectomy. *J Voice* 2015;29(3):382–8. DOI: 10.1016/j.jvoice.2014.09.002.
- 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.
- 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.
- Perry A., Casey E., Cotton S. Quality of life after total laryngectomy: functioning, psychological well-being and self-efficacy. *Int J Lang Commun Disord* 2015;50(4):467–75. DOI: 10.1111/1460-6984.12148.
- Русина Н.А., Моисеева К.С. Клинико-психологическое исследование пациентов, страдающих раком гортани. *Вестник ЮУрГУ. Серия «Психология»* 2013;6(1):82–9. [Rusina N.A. Moiseeva K.S. Clinical and psychological study of patients suffering from laryngeal cancer. *Bulletin of the SUSU. Series "Psychology"* 2013;6(1):82–9. (In Russ.)].
- Кожанов А.Л. Современные аспекты лечения и реабилитации больных при раке гортани. *Опухоли головы и шеи* 2016;2(6):17–25. [Kozhanov A.L. Current aspects of treatment and rehabilitation of patients with pharyngeal cancer. *Opuholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2016;2(6):17–25. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2222-1468-2016-6-2-17-24.
- Чижевская С.Ю., Чойнзонов Е.Л., Балатская Л.Н. Качество жизни больных раком гортани и гортаноглотки на этапах комбинированного лечения и в отдаленные сроки. *Сибирский онкологический журнал* 2015;(2):15–22. [Chizhevskaya S.Yu., Choynzonov E.L., Balatskaya L.N. Quality of life of patients with laryngeal and laryngeal cancer at the stages of combined treatment and in the long term. *Sibirsky onkologicheskyy zhurnal = Siberian Cancer Journal* 2015;(2):15–22. (In Russ.)].
- Moschopoulou E., Hutchison I., Bhui K., Korszun A. Post-traumatic stress in head

- and neck cancer survivors and their partners. *Support Care Cancer* 2018;26(9):3003–11. DOI: 10.1007/s00520-018-4146-9.
9. Elmihyeh B. Surgical voice restoration after total laryngectomy: an overview. *Indian J Cancer* 2010;47(3):239–47.
 10. 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., Gorshkova Yu.M. Psychological characteristics of persons with a remote larynx as a factor of success of rehabilitation of speech function. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* 2016;(3). Available at: <https://science-education.ru/ra/article/view?id=24783>. (In Russ.)].
 11. Грушина Т.И., Ткаченко Г.А. Психологический дистресс у больных раком молочной железы после различных видов противоопухолевого лечения. *Опухоли женской репродуктивной системы* 2016;(1):56–62. [Grushina T.I., Tkachenko G.A. Psychological distress in patients with breast cancer after various types of antitumor treatment. *Opuholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy* = Tumors of the Female Reproductive System 2016;(1):56–62. (In Russ.)].
 12. Danker H., Wollbrück D., Singer S. et al. Social withdrawal after laryngectomy. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2010;593–600. DOI: 10.1007/s00405-009-1087-4.
 13. Ткаченко Г.А. Психологическое сопровождение больных, страдающих злокачественными новообразованиями челюстно-лицевой области. *Вестник психотерапии* 2014;51(56):58–68. [Tkachenko G.A. Psychological support of patients suffering from malignant neoplasms of the maxillofacial region. *Vestnik psikhoterapii* = Bulletin of Psychotherapy 2014;51(56):58–68. (In Russ.)].
 14. 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.
 15. Zigmond A.S. The Hospital Anxiety and Depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983;67:361–70.
 16. 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., Kalmykova E.S. et al. Practical guide to the psychology of post-traumatic stress. Part 1. Theory and methods. Moscow: Cogito Center, 2007. 208 p. (In Russ.)].
 17. Шаталова Н.Е. Психопатологическая симптоматика и ее роль в рецидиве онкологического заболевания (на примере больных раком молочной железы). В кн.: Журавлев А.Л., Кольцова В.А. Развитие психологии в системе комплексного человекознания. Ч. 2. М.: Институт психологии РАН, 2012. 696 с. [Shatalova N.E. Psychopathological symptoms and its role in the recurrence of cancer (for example, patients with breast cancer). In: Zhuravlev A.L., Koltsova V.A. Development of psychology in the system of complex studies of human nature. Part 2. Moscow: Institute of Psychology RAS, 2012. 696 p. (In Russ.)].

Вклад авторов

Г.А. Ткаченко: разработка дизайна исследования, проведение исследования, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;

С.О. Подвязников: написание текста статьи, научная консультация, научное редактирование текста статьи;

А.М. Мудунов: проведение оперативных вмешательств, научная консультация, научное редактирование текста статьи;

О.А. Обухова: научная консультация;

А.А. Ахундов: проведение оперативных вмешательств, научная консультация, научное редактирование текста статьи;

М.М. Хуламханова: обзор публикаций по теме статьи, курация пациентов;

Е.И. Скворцова: обзор публикаций по теме 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 consulting, scientific editing of the article;

A.M. Mudunov: surgical treatment, scientific consulting, scientific editing of the article;

O.A. Obukhova: scientific consulting;

A.A. Akhundov: surgical treatment, scientific consulting, scientific editing of the article;

M.M. Khulamkhanova: reviewing of publications of the article's theme, surveillance;

E.I. Skvortsova: reviewing of publications of the article's theme.

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>

О.А. Обухова/O.A. Obukhova: <https://orcid.org/0000-0003-0197-7721>

А.А. Ахундов/A.A. Akhundov: <https://orcid.org/0000-0002-9543-990X>

М.М. Хуламханова/M.M. Khulamkhanova: <https://orcid.org/0000-0003-4699-8673>

Е.И. Скворцова/E.I. Skvortsova: <https://orcid.org/0000-0001-9306-7818>

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: 12.01.2019. **Принята к публикации:** 18.02.2019.

Article received: 12.01.2019. **Accepted for publication:** 18.02.2019.

Информация для авторов

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

1. Общие правила

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,
- адрес электронной почты.

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 (без учета иллюстраций и списка литературы)

Оригинальная статья – не более 12 страниц (больший 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 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, 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.