

ОПУХОЛИ ГОЛОВЫ и ШЕИ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
ЖУРНАЛ

*Предоперационная визуализация
и интраоперационная навигация
новообразований околощитовидных желез
при первичном гиперпаратиреозе.*

*Использование лучевого лоскута
для реконструкции дефектов при хирургическом
лечении опухолей органов головы и шеи*

*Применение адаптационного тренинга
у пациентов с приобретенными дефектами
челюстно-лицевой области в ближайший
послеоперационный период*

4

2021 / ТОМ 11

HEAD
and NECK
TUMORS

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

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

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



Опухоли ГОЛОВЫ и ШЕИ

www.ogsh.abvpress.ru

ежеквартальный

научно-практический
рецензируемый
журнал

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

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

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

4 **ТОМ 11**
'21

О С Н О В А Н В 2 0 0 9 Г .

Учредитель:
ООО «ИД «АБВ-пресс»

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

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

Редактор И.В. Пучкова
Корректор Т.Н. Помилуйко
Дизайн Е.В. Степанова
Верстка О.В. Гончарук

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

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

Журнал зарегистрирован
в Федеральной службе по надзору

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

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

Редакция не несет ответственности за содержание публикуемых рекламных материалов.

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

ISSN 2222-1468 (Print)
ISSN 2411-4634 (Online)
Опухоли головы и шеи.
2021. Том 11. № 4. 1–132.
Сдано в печать: 09.02.2022.
© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2021
Подписной индекс в каталоге «Пресса России» — 82408.
Отпечатано в типографии «Мэйл Текнолоджи». 105082, Москва, Переведеновский пер., дом 13 строение 16.
Тираж 2000 экз. Бесплатно
www.ogsh.abvpress.ru

НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Новожилова Елена Николаевна, д.м.н., врач высшей квалификационной категории, заведующая отделением опухолей головы и шеи ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения г. Москвы», член Российского общества хирургов опухолей головы и шеи, член Проблемной комиссии и Экспертного совета по опухолям головы

и шеи, член Европейского общества медицинской онкологии (ESMO), Международной федерации специалистов по опухолям головы и шеи (IFHNOS) и Общества онкологов-химиотерапевтов (RUSSCO), лауреат национальной премии «Призвание» 2011 г. (Москва, Россия)

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

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

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 ИГК ФМБА России (Москва, Россия)

Романчишин 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 медицинский университет» Минздрава России, заслуженный врач России, член Европейской, Азиатской, Американской и Итальянской ассоциаций эндокринных хирургов (Санкт-Петербург, Россия)

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

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)

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

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

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

ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

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

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

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

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

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

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

Унгнадзе 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

Алымов Юрий Владимирович, к.м.н., врач-онколог онкологического отделения хирургических методов лечения № 5 (онко-эндокринологии) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, исполнительный директор Общероссийской общественной организации «Российское общество специалистов по опухолям головы и шеи» (Москва, Россия)

Ж У Р Н А Л Ы

Scopus

ОНКОУРОЛОГИЯ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Scopus

АНДРОЛОГИЯ И ГЕНИТАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Scopus

РУССКИЙ ЖУРНАЛ ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Scopus

Нервно-мышечные БОЛЕЗНИ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ОНКОПАТОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ КЛИНИЦИСТ

Российский Биотерапевтический Журнал

Rossiyskiy Bioterapevticheskiy Zhurnal

САРКОМЫ

костей, мягких тканей
и опухоли кожи

СА

A Cancer Journal
for Clinicians.
Русское издание

Scopus

Опухоли ГОЛОВЫ и ШЕИ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
ЖУРНАЛ

Scopus

ОНКО ГЕМАТОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Scopus

УСПЕХИ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ОНКОЛОГИИ

Онлайн-версия журнала
доступна по адресу:
<http://jmo.abvpress.ru/jour>

Scopus

ОПУХОЛИ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Scopus

НЕЙРОХИРУРГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Тазовая хирургия и онкология

ИЗДАНИЕ
для специалистов в области
диагностики и лечения
интентального рака

Г А З Е Т Ы

Онкология Сегодня

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЕ ИЗДАНИЕ ДЛЯ ОНКОЛОГОВ

Урология сегодня

специализированное издание для урологов

СОВРЕМЕННАЯ
КАРДИОЛОГИЯ



ПЕДИАТРИЯ
СЕГОДНЯ

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ГАЗЕТА
ДЛЯ ПЕДИАТРОВ



Акушерство
и гинекология
СЕГОДНЯ

www.abvpress.ru

Гастроэнтерология
СЕГОДНЯ

Московская
ЭНДОКРИНОЛОГИЯ
СЕГОДНЯ



НЕВРОЛОГИЯ
СЕГОДНЯ

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ГАЗЕТА
ДЛЯ НЕВРОЛОГОВ

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

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

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



www.hnonco.ru

HEAD and NECK tumors

quarterly
peer-reviewed
scientific-and-practical
journal

www.ogsh.abvpress.ru

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

EDITOR-IN-CHIEF

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

DEPUTY SENIOR EDITOR

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

EXECUTIVE SECRETARY

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

4 VOL. 11
'21

FOUNDED IN 2009

Founder:
PH "ABV-Press"

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

Articles should be sent
to *Sergey Olegovich Podvyaznikov*
(e-mail: info@hnonco.ru)
or the N.N. Blokhin National Medical
Research Center of Oncology,

Floor 23, Office 2313, 23/2,
Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478,
e-mail: info@hnonco.ru

Editor I.V. Puchkova
Proofreader T.N. Pomilukho
Designer E.V. Stepanova
Maker-up O.V. Goncharuk

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

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

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

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

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

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

Opukholi Golovy i Shei.
2021. Vol. 11. No. 4. 1–132.

Submitted: 09.02.2022

© PH "ABV-Press", 2021
Pressa Rossii catalogue index: 82408.

Printed at the Mail Technology Ltd
105082, Moscow, Perevedenovsky
lane, 13 building 16.

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

RESEARCH EDITORS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Novozhilova Elena N., MD, PhD, Doctor of Highest Qualification Category, Head of Head and Neck Tumors Department of the No. 62 Moscow Cancer Hospital, member of the Russian Society of Head and Neck Tumors Surgeons, member of the Russian Problem Commission

and the Expert Council for Head and Neck Tumors, member of ESMO, RUSSCO u IFHNOS International Oncology Societies, Laureate 2011 of the National Award "The Calling" (Moscow, Russia)

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

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

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

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

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

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

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

EDITORIAL COUNCIL

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

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

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

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

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

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

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

FOREIGN EDITORS

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

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

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

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

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

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

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

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

EDITORIAL COORDINATOR

Alymov Yuriy V., PhD, Oncologist of the Oncological Department of Surgical Methods of Treatment No. 5 (Oncoendocrinology) of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia, Chief Operating Officer of the all-Russian non-governmental organization "Russian Society of Specialists in Head and Neck Tumors" (Moscow, Russia)

Содержание

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВЫ И ШЕИ

<i>К. Ю. Слащук, М. В. Дегтярев, П. О. Румянцев, А. К. Еремкина, Н. В. Тарбаева, Д. Г. Бельцевич, И. В. Ким, Г. А. Мельниченко, Н. Г. Мокрышева</i>	
Предоперационная визуализация и интраоперационная навигация новообразований околощитовидных желез при первичном гиперпаратиреозе	10
<i>М. А. Кропотов, В. А. Соболевский, Л. П. Яковлева, А. В. Ходос, О. А. Саприна, Д. А. Сафаров</i>	
Использование лучевого лоскута для реконструкции дефектов при хирургическом лечении опухолей органов головы и шеи	21
<i>З. А. -Г. Раджабова, М. А. Котов, М. М. Гишович, О. И. Пономарева, Е. В. Костромина, В. В. Клименко, А. С. Митрофанов, М. А. Раджабова, Е. В. Левченко</i>	
Анализ результатов хирургического лечения и химиолучевой терапии с оценкой прогностических факторов при местно-распространенном раке гортани	29
<i>Е. В. Кочурова, Е. О. Кудасова, В. Н. Николенко, Д. В. Уклонская, О. И. Панферова</i>	
Применение адаптационного тренинга в ближайший послеоперационный период у пациентов с приобретенными дефектами челюстно-лицевой области	35
<i>Ш. И. Мусин, А. В. Султанбаев, К. В. Меньшиков, Ф. Ф. Муфазалов, А. Ф. Насретдинов, О. В. Гончарова, С. В. Осокин, М. М. Замитов, К. Е. Тимин</i>	
Хирургический этап в последовательной терапии нерезектабельного рака полости рта T3–4bN0–3M0: оценка результатов лечения	41
<i>Е. В. Гамеева, А. М. Степанова, А. А. Костин</i>	
Эффекты нутритивной поддержки, проводимой при лекарственном противоопухолевом лечении пациентов онкологического профиля	50

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

<i>А. М. Мудунов</i>	
К вопросу об оптимальной последовательности терапии пациентов с рецидивирующим/метастатическим плоскоклеточным раком головы и шеи в свете результатов исследования TPEXtreme (GORTEC 2014–01)	58
<i>Л. Д. Жуйкова, Е. Л. Чойнзонов, О. А. Ананина, Л. В. Пикалова, И. Н. Одинцова, Г. А. Кононова</i>	
Заболеваемость злокачественными новообразованиями головного мозга и других отделов центральной нервной системы (C70–C72) в регионах Сибири и Дальнего Востока	64
<i>Р. Ф. Зибиров, С. А. Мозеров, В. В. Польшин, Ф. Е. Севрюков, В. С. Медведев, А. П. Райкова, М. Е. Русс</i>	
Особенности состава лимфоидного инфильтрата при плоскоклеточном раке языка	73
<i>А. О. Секретная, И. А. Задеренко, С. Ю. Иванов, С. Б. Алиева, А. Б. Дымников, Р. Р. Каледин, Х. Алсайед Хашем</i>	
Применение титаносодержащего препарата для профилактики тяжелых степеней лучевого мукозита у пациентов с металлоконструкциями в полости рта	81
<i>Ш. Р. Гветадзе, Е. А. Рощина, А. М. Мудунов, А. И. Карселадзе, Ц. Сунь, М. Лю, С. Ян, Н. Н. Айзикова, К. Д. Илькаев</i>	
К вопросу о терминологии и топографической классификации язычных лимфатических узлов	86

ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

<i>А. С. Полонская, Е. А. Шатохина, Л. С. Круглова</i>	
Дерматологические нежелательные явления ингибиторов рецептора эпидермального фактора роста: современный взгляд на междисциплинарную проблему	97
<i>Т. И. Дешкина, Л. В. Болотина, А. Р. Геворков, А. В. Бойко, В. С. Суркова, М. В. Седова, А. П. Поляков, А. Л. Корниенко, А. А. Феденко</i>	
Нейроэндокринный рак верхнечелюстной пазухи: клинический случай и краткий обзор литературы	110
<i>Е. В. Бородавина, В. В. Крылов, П. А. Исаев, А. Ю. Шуринов, А. А. Родичев</i>	
Исторические аспекты и современные концепции в лечении больных дифференцированным раком щитовидной железы, рефрактерным к терапии радиоактивным йодом	119

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ	131
-------------------------------	------------

Contents

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF HEAD AND NECK TUMORS

<i>K. Yu. Slashchuk, M. V. Degtyarev, P. O. Rumyantsev, A. K. Eremkina, N. V. Tarbaeva, D. G. Beltsevich, I. V. Kim, G. A. Melnichhenko, N. G. Mokrysheva</i>	
Preoperative imaging and intraoperative navigation of the parathyroid glands neoplasms in primary hyperparathyroidism.	10
<i>M. A. Kropotov, V. A. Sobolevsky, L. P. Yakovleva, A. V. Khodos, O. A. Saprina, D. A. Safarov</i>	
Utility of radial flaps for defect repair after surgical excision of head and neck tumors.	21
<i>Z. A. -G. Radzhabova, M. A. Kotov, M. M. Girshovich, O. I. Ponomareva, E. V. Kostromina, M. A. Radzhabova, A. S. Mitrofanov, V. V. Klimenko, E. V. Levchenko</i>	
Analysis results of surgical treatment and chemoradiotherapy with assessment of prognostic factors in locally advanced laryngeal cancer.	29
<i>E. V. Kochurova, E. O. Kudasova, V. N. Nikolenko, D. V. Uklonskaya, O. I. Panferova</i>	
The use of adaptation training in the immediate postoperative period in patients with acquired defects of the maxillofacial region.	35
<i>Sh. I. Musin, A. V. Sultanbayev, K. V. Menshikov, F. F. Mufazalov, A. F. Nasretdinov, O. V. Goncharova, S. V. Osokin, M. M. Zamilov, K. E. Timin</i>	
Surgical stage in sequential therapy of unresectable oral cancer T3-4bN0-3M0: evaluation of treatment results.	41
<i>E. V. Galeeva, A. M. Stepanova, A. A. Kostin</i>	
Effects of nutritional support in cancer patients receiving chemotherapy.	50

ORIGINAL REPORTS

<i>A. M. Mudunov</i>	
Choice of optimal therapeutic sequence in treatment of patients with progressive/metastatic squamous cell cancer of the head and neck in the light of TPEX study results.	58
<i>L. D. Zhuikova, E. L. Choyznzonov, O. A. Ananina, L. V. Pikalova, I. N. Odintsova, G. A. Kononova</i>	
Incidence of malignant brain and other central nervous system tumors (C70–C72) in Siberia and the Russian Far East.	64
<i>R. F. Zibirov, S. A. Mozerov, V. V. Polkin, F. E. Sevrakov, V. S. Medvedev, A. P. Raykova, M. E. Riss</i>	
Characteristics of composition a lymphoid infiltrate in the tongue squamous cell carcinoma.	73
<i>A. O. Sekretaya, I. A. Zaderenko, S. Yu. Ivanov, S. B. Alieva, A. B. Dymnikov, R. R. Kaledin, H. Alsayed Hachem</i>	
The use of a titanium-containing drug for the prevention of severe degrees of radiation mucositis in patients with metal structures in the oral cavity.	81
<i>S. R. Gvetadze, E. A. Roshchina, A. M. Mudunov, A. I. Karseladze, J. Sun, M. Lv, X. Yang, N. N. Ayzikova, K. D. Ilkaev</i>	
On terminology and topographic classification of the lingual lymph nodes.	86

REVIEW REPORTS

<i>A. S. Polonskaia, E. A. Shatokhina, L. S. Kruglova</i>	
Dermatologic adverse events associated with epidermal growth factor receptor inhibitors: current concepts of interdisciplinary problem.	97
<i>T. I. Deshkina, L. V. Bolotina, A. R. Gevorgov, A. V. Boyko, V. S. Surkova, M. V. Sedova, A. P. Polyakov, A. L. Kornietskaya, A. A. Fedenko</i>	
Neuroendocrine cancer of maxillary sinus: case report and literature review.	110
<i>E. V. Borodavina, V. V. Krylov, P. A. Isaev, A. Yu. Shurinov, A. A. Rodichev</i>	
Historical aspects and modern concepts in the treatment of patients with differentiated thyroid cancer, refractory to radioactive iodine therapy.	119

INFORMATION FOR AUTHORS.	131
--------------------------------------	------------

DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-4-10-21



Предоперационная визуализация и интраоперационная навигация новообразований околощитовидных желез при первичном гиперпаратиреозе

К.Ю. Слэшук¹, М.В. Дегтярев¹, П.О. Румянцев², А.К. Еремкина¹, Н.В. Тарбаева¹, Д.Г. Бельцевич¹, И.В. Ким¹, Г.А. Мельниченко¹, Н.Г. Мокрышева¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России; Россия, 117063 Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11;

²Международный медицинский центр «СОГАЗ МЕДИЦИНА»; Россия, 191186 Санкт-Петербург, ул. Малая Конюшенная, 8

Контакты: Константин Юрьевич Слэшук slashuk911@gmail.com

Введение. Первичный гиперпаратиреоз представляет собой одно из самых распространенных эндокринных заболеваний. По частоте встречаемости он стоит после сахарного диабета и патологий щитовидной железы. Ранняя диагностика и лечение первичного гиперпаратиреоза позволяют избежать тяжелых поражений костей скелета, почек, других органов и систем и тем самым уменьшить частоту инвалидизации, улучшить качество жизни пациентов. Единственным радикальным методом лечения данного заболевания является хирургическое удаление патологически измененных, гиперфункционирующих околощитовидных желез.

Цель исследования – повысить эффективность предоперационной топической диагностики и интраоперационной навигации образований околощитовидных желез.

Материалы и методы. В исследование включены 200 пациентов с лабораторно подтвержденным гиперпаратиреозом, проходивших предоперационную топическую диагностику (ультразвуковое исследование, планарную сцинтиграфию и однофотонную эмиссионную компьютерную томографию, совмещенную с компьютерной томографией (ОФЭКТ/КТ), в ряде случаев дополненных КТ с контрастным усилением или тонкоигольной аспирационной биопсией со смывом из иглы на паратгормон) и получивших хирургическое лечение в период с 2017 по 2020 г. Проведено одномоментное открытое сравнительное исследование, в ходе которого оценивались клинические, лабораторные и инструментальные данные пациентов. Период наблюдения после хирургического лечения по поводу первичного гиперпаратиреоза составлял не менее 6 мес.

Результаты. Хирургическое лечение в объеме минимально инвазивной паратиреоидэктомии выполнено 189 больным из 200 включенных в исследование пациентов. При использовании комбинации методов визуализации (ультразвукового исследования околощитовидных желез и ОФЭКТ/КТ, дополненного КТ с контрастным усилением и/или тонкоигольной аспирационной биопсией со смывом из иглы на паратгормон) общая точность выявления образований околощитовидных желез составила 99 % (95 % доверительный интервал (ДИ): 97–100), диагностическая специфичность – 77 % (95 % ДИ: 54–100), диагностическая чувствительность – 100 % (95 % ДИ: 98–100), прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов – 98 % (95 % ДИ: 97–100) и 100 % (95 % ДИ: 98–100) соответственно. Использование одноканального гамма-зонда с ^{99m}Tc-МИБИ при минимально инвазивной паратиреоидэктомии позволяет интраоперационно судить о радикальности хирургического лечения по снижению уровня излучения в операционном поле и сохранению его в удаленном образовании околощитовидной железы.

Заключение. Результаты нашего исследования позволили разработать алгоритм предоперационной топической диагностики образований околощитовидных желез у пациентов с лабораторно верифицированным первичным гиперпаратиреозом и показаниями к хирургическому лечению. На 1-м этапе рекомендуется выполнять ультразвуковое исследование щитовидной железы и околощитовидных желез, на 2-м этапе при отсутствии выраженных изменений в щитовидной железе – планарную сцинтиграфию и ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc-МИБИ, а в случае значимой сопутствующей функциональной или структурной патологии щитовидной железы – КТ с внутривенным контрастированием, которую при необходимости можно дополнить тонкоигольной аспирационной биопсией со смывом из иглы на паратгормон.

Ключевые слова: первичный гиперпаратиреоз, визуализация околощитовидных желез, медицинская визуализация, ультразвуковое исследование, планарная сцинтиграфия, однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с компьютерной томографией

Для цитирования: Слащук К.Ю., Дегтярев М.В., Румянцев П.О. и др. Предоперационная визуализация и интраоперационная навигация новообразований околощитовидных желез при первичном гиперпаратиреозе. Опухоли головы и шеи 2021;11(4):10–21. DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-4-10-21.

Preoperative imaging and intraoperative navigation of the parathyroid glands neoplasms in primary hyperparathyroidism

K. Yu. Slashchuk¹, M. V. Degtyarev¹, P. O. Rumyantsev², A. K. Eremkina¹, N. V. Tarbaeva¹, D. G. Beltsevich¹, I. V. Kim¹, G. A. Melnichhenko¹, N. G. Mokrysheva¹

¹National Medical Research Centre of Endocrinology, Ministry of Health of Russia; 11 Dmitriya Ulyanova St., Moscow 117036, Russia;

²International Medical Center "SOGAZ"; 8 Malaya Konyushennaya St., St. Petersburg 191186, Russia

Contacts: Konstantin Yuryevich Slashchuk slashuk911@gmail.com

Introduction. Primary hyperparathyroidism is one of the most common diseases of the endocrine system, after diabetes mellitus and thyroid pathologies. Early diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism allow avoiding severe damage to the bones, kidneys, other organs, thereby reducing the incidence of disability and improving the patients quality of life. The only radical treatment for primary hyperparathyroidism is the surgical removal of the pathologically altered, hyperfunctioning parathyroid glands.

The study objective – to increase the efficiency of preoperative topical diagnosis and intraoperative navigation of parathyroid glands.

Materials and methods. 200 patients with laboratory-verified primary hyperparathyroidism, who underwent preoperative topical diagnostics (ultrasound, planar scintigraphy and single-photon emission computed tomography, combined with computed tomography (SPECT/CT), in some cases supplemented with contrast enhanced CT with/or fine needle aspiration biopsy with flushing from a needle on for parathyroid hormone) and received surgical treatment, in period from 2017 to 2020. A single-stage, open-label comparative study was carried out, including clinical, laboratory and instrumental data of patients. The follow-up period after surgery for primary hyperparathyroidism was at least 6 months.

Results. From 200 included patients, surgical treatment in the amount of minimally invasive parathyroidectomy was performed in 189 patients. As a result of the analysis of the diagnostic accuracy, for a combination of ultrasound and SPECT/CT with augmented contrast enhanced CT, the overall accuracy in visualizing of parathyroid glands was 99 % (95 % confidence interval (CI): 97–100), diagnostic specificity 77 % (95 % CI: 54–100), sensitivity 100 % (95 % CI: 98–100), the predictive value of positive and negative results was 98 % (95 % CI: 97–100) and 100 % (95 % CI: 98–100) respectively.

Conclusion. The results allowed us to develop an algorithm for preoperative topical diagnosis of parathyroid glands in patients with laboratory-verified primary hyperparathyroidism and indications for surgical treatment. We recommend to perform ultrasound of the thyroid and parathyroid glands in all patients at the first stage, in the absence of evident changes in the thyroid gland, at the second stage – scintigraphy and SPECT/CT with ^{99m}Tc-MIBI; in cases with significant concomitant functional or structural pathology of the thyroid gland – contrast enhanced CT; if necessary, supplementing fine needle aspiration biopsy with flushing from a needle on for parathyroid hormone.

Key words: Primary hyperparathyroidism, visualization of parathyroid glands, medical imaging, ultrasound, sestamibi scintigraphy, single-photon emission computed tomography, combined with computed tomography

For citation: Slashchuk K. Yu., Degtyarev M. V., Rumyantsev P. O. et al. Preoperative imaging and intraoperative navigation of the parathyroid glands neoplasms in primary hyperparathyroidism. Opuholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2021;11(4):10–21. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-4-10-21.

Введение

По данным Российского регистра по первичному гиперпаратиреозу (ПГПТ), заболеваемость ПГПТ в Российской Федерации на 2017 г. составила в зависимости от региона 1,3–7,6 случая на 100 000 взрослого населения в год [1]. Показатели распространенности ПГПТ значительно варьируют по всему миру, что обусловлено сложностями в диагностике его ранних форм, наличием нормокальциемического варианта данного заболевания и недостаточной осведомленностью врачей о нем. В среднем ПГПТ выявляется у 0,5–1 % людей трудоспособного возраста и у 2 % представителей стар-

шей возрастной группы (55–75 лет). Чаще это заболевание встречается у женщин [2, 3]. Более чем в 85–90 % случаев оно является спорадическим и обусловлено солитарной аденомой околощитовидной железы (ОЩЖ). В 10–15 % случаев встречаются множественные аденомы и/или гиперплазия нескольких ОЩЖ, примерно в 1 % случаев наблюдается рак ОЩЖ. Основную сложность представляют образования атипично расположенных ОЩЖ, которые составляют до 15–20 % всех случаев ПГПТ, а также множественное поражение ОЩЖ, в том числе как один из компонентов синдрома множественных эндокринных неоплазий (МЭН-синдрома).

Поскольку хирургическое лечение является единственным радикальным методом лечения ПГПТ, точная дооперационная топическая диагностика образований ОЩЖ на сегодняшний день остается актуальной проблемой. Показатели информативности и диагностической точности всех известных методов визуализации, описанных в литературе, значительно отличаются в различных медицинских учреждениях и воспроизводимы среди центров экспертного уровня [4–6]. Выбор одного оптимального исследования крайне затруднителен, поскольку ни одно из них не обладает 100 %-ной диагностической точностью. К тому же каждый метод имеет ограничения и, безусловно, всегда в значительной степени операторозависим [7, 8]. Важными факторами, обуславливающими выбор последовательности и метода топической диагностики образований ОЩЖ, являются оснащенность клиники и опыт специалистов-диагностов. Хотя использование нескольких методов визуализации материально затратно для пациента, оно позволяет с большей долей вероятности предоперационно определить локализацию измененных ОЩЖ. В совокупности с использованием интраоперационной навигации это дает возможность максимально повысить эффективность и безопасность хирургического лечения (с перспективой долгосрочной нормализации кальция в крови, уменьшения частоты рецидивов и хирургических осложнений) [9–11].

Таким образом, более широкое внедрение комбинированных методов визуализации позволит повысить эффективность и безопасность хирургического лечения ПГПТ по сравнению с ревизией областей типичного расположения ОЩЖ и уменьшить частоту хирургических осложнений и рецидивов/персистенции ПГПТ.

Цель исследования — повысить эффективность предоперационной топической диагностики и интраоперационной навигации образований ОЩЖ.

Материалы и методы

Дизайн исследования. Работа выполнена в дизайне одномоментного сравнительного исследования. Выборка формировалась сплошным способом. Ее размер предварительно не рассчитывался. План обследования пациентов включал сбор анамнеза жизни, заболевания и семейного анамнеза, физикальное обследование, лабораторную и инструментальную диагностику. На следующем этапе во всех случаях (если это было возможно) проводилось хирургическое лечение в объеме минимально инвазивной паратиреоидэктомии с последующим гистологическим исследованием послеоперационного материала и динамическим наблюдением за пациентами в течение не менее 6 мес. для исключения рецидива/персистенции ПГПТ (рис. 1).

Оценивалась диагностическая информативность (диагностическая чувствительность (ДЧ), диагностическая специфичность (ДС), общая точность (ОТ),

прогностическая ценность положительного результата (ПЦПР) и прогностическая ценность отрицательного результата (ПЦОР)) методов топической визуализации: ультразвукового исследования (УЗИ), планарной сцинтиграфии, однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ОФЭКТ/КТ), КТ или ОФЭКТ/КТ с контрастным усилением, тонкоигольной аспирационной биопсией (ТАБ) со смывом из иглы на паратгормон (ПТГ), изолированно друг от друга и в комбинации. Интервал между различными диагностическими исследованиями во всех случаях составлял не более 2 мес.

Критерии соответствия. В исследование были включены пациенты с лабораторно подтвержденным ПГПТ и показаниями к хирургическому лечению в соответствии со стандартными алгоритмами [12]: ПТГ ≥ 65 пг/мл в сочетании с повышенным уровнем общего или альбумин-скорректированного кальция в крови (превышение нормы на 0,25 ммоль/л и более) и с гипофосфатемией или нормальным уровнем фосфора в крови.

Критерии исключения из исследования:

- тяжелые сопутствующие заболевания (декомпенсация хронической сердечной недостаточности, хроническая обструктивная болезнь легких, печеночная/почечная недостаточность и др.);
- прием препаратов, потенциально влияющих на фосфорно-кальциевый обмен (препараты лития, бисфосфонаты и др.);
- вторичный ГПТ (ВГПТ);
- отказ от участия в исследовании на любом этапе.

Условия проведения. Все пациенты, включенные в исследование, проходили обследование и хирургическое лечение в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в период с 2017 по 2020 г. В качестве кандидатов на участие в исследовании рассматривались больные старше 18 лет, обратившиеся в Центр или направленные в него из других его подразделений с диагнозом «ПГПТ».

Описание медицинского вмешательства. Лабораторные исследования были выполнены в клинко-диагностической лаборатории ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Для подтверждения диагноза ПГПТ у всех пациентов определяли уровень интактного ПТГ в сыворотке крови с использованием иммунохимического анализатора Cobas 6000 (Roche, Швейцария), а также уровни кальция общего, ионизированного и креатинина с использованием биохимического анализатора Architect c8000 (Abbott, США). При обнаружении повышения содержания кальция в крови его уровень измеряли повторно.

При планировании исследования в рутинный перечень не был включен анализ уровня альбумина крови, необходимого для расчета альбумин-скорректированного кальция. Вместо этого определяли уровень ионизированного кальция. Количество кальция в суточной

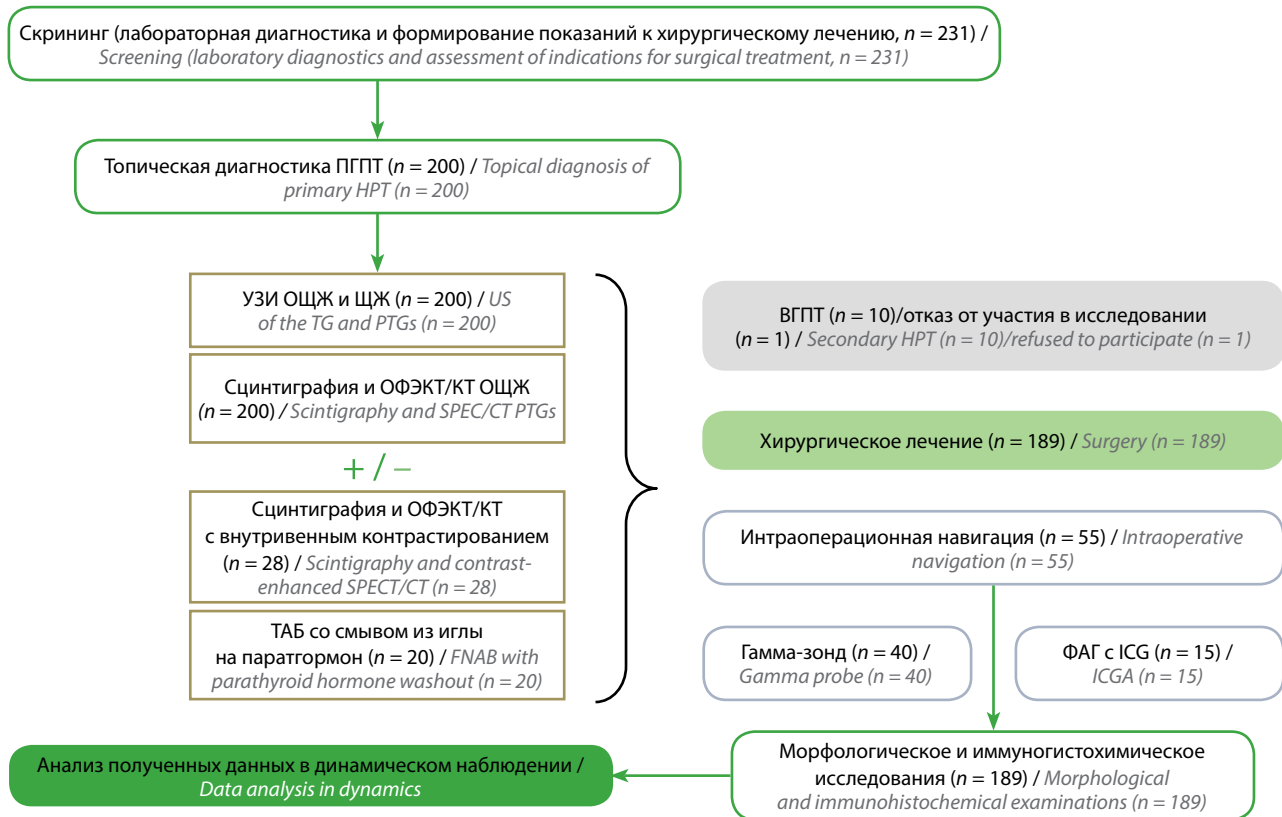


Рис. 1. Схема дизайна исследования. ПГПТ — первичный гиперпаратиреоз; ВГПТ — вторичный гиперпаратиреоз; УЗИ — ультразвуковое исследование; ЩЖ — щитовидная железа; ОЩЖ — околощитовидные железы; ОФЭКТ/КТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с компьютерной томографией; ТАБ — тонкоигольная аспирационная биопсия; ФАГ с ICG — флюоресцентная ангиография с индоцианином зеленым

Fig. 1. Study design. HPT — hyperparathyroidism; US — ultrasound; TG — thyroid gland; PTGs — parathyroid glands; SPECT/CT — single-photon emission computed tomography/computed tomography; FNAB — fine-needle aspiration biopsy; ICGA — indocyanine green angiography

моче выявлялось только в спорных диагностических ситуациях (для исключения семейной гипокальциурической гиперкальциемии). Референсные значения лаборатории: ПТГ — 15–65 пг/мл, кальций общий — 2,15–2,55 ммоль/л, кальций ионизированный — 1,03–1,29 ммоль/л, фосфор — 0,74–1,52 ммоль/л.

Инструментальные исследования проводились в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

1. Ультразвуковое исследование ОЩЖ и ЩЖ выполняли на аппаратах Voluson E8 Expert с использованием линейного датчика (с диапазоном частот 5,0–13,0 МГц) и Toshiba (Canon) Aplio 500 с линейным датчиком (с диапазоном частот 7,0–18,0 МГц).
2. Планарную двухфазную сцинтиграфию и ОФЭКТ/КТ ОЩЖ с ^{99m}Tc -технетрилом проводили с использованием ОФЭКТ/КТ-гамма-камеры, GE Discovery NM/CT 670. При наличии показаний пациентам одномоментно выполняли внутривенное контрастирование и ОФЭКТ/КТ в раннюю или позднюю фазы исследования (планарной сцинтиграфии или ОФЭКТ/КТ).
3. Некоторым пациентам была выполнена мульти-спиральная КТ ОЩЖ с внутривенным болюсным

контрастированием на мультidetекторном компьютерном томографе Optima CT (General Electric, США). Толщина срезов составила 0,625 мм. Область сканирования — от основания черепа до бифуркации трахеи. Для контрастирования применяли неионное контрастное вещество йомепрол (400 мг/мл). Его вводили через катетер с помощью двухколбового автоматического инъектора со скоростью 4 мл/с 50 мл (с болюсом 40 мл 0,9 %-ного раствора NaCl). Для получения артериальной и венозной фаз сканирования исследование начинали на 5-й и 20-й секундах с момента достижения порогового контрастирования аорты (с использованием технологии bolus tracking). Отсроченную фазу проводили у всех пациентов на 3-й минуте после введения контрастного препарата.

После подтверждения топической локализации образований ОЩЖ в условиях комбинированной анестезии была проведена минимально инвазивная паратиреоидэктомия. Все операции выполнены в отделе хирургии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. В 55 случаях применяли технологии интраоперационной навигации: у 40 пациентов — гамма-зонд (Gamma

Finder2), у 15 – флюоресцентную ангиографию с индоцианином зеленым (Novodaq, SPY 3000).

Патоморфологическое исследование удаленных образований ОЩЖ проводили в отделе фундаментальной патоморфологии ФГБУ «НМИЦ Эндокринологии» Минздрава России по стандартной методике. По результатам морфологического исследования были верифицированы 4 формы заболевания: аденома, гиперплазия, атипическая аденома и рак ОЩЖ.

Статистический анализ. При анализе данных для описания количественных признаков использовали медиану (Me), нижний (Q1) и верхний квартили (Q3), в ряде случаев – минимальные (min) и максимальные (max) значения. Для описания качественных признаков использовали абсолютные (n) и относительные (%) частоты. Доверительные интервалы рассчитывали с помощью онлайн-калькулятора JavaStat (<https://statpages.info/ctab2x2.html>). Для графического отражения взаимосвязи чувствительности и специфичности методов топической диагностики были построены ROC-кривые с расчетом площади под кривой (Area Under the Curve, AUC). Для этого использовался онлайн-калькулятор MedCalc (<https://www.medcalc.org/>).

В ходе анализа результатов предоперационной диагностики оценивалась диагностическая информативность методов топической визуализации (независимо друг от друга и в комбинации). В зависимости от совпадения с клинко-морфологическим диагнозом или результатами динамического наблюдения все результаты подразделялись на 4 вида: истинно положительные, истинно отрицательные, ложноположительные и ложноотрицательные. Затем по специальным формулам производилось вычисление основных показателей информативности диагностического метода: ДЧ, ДС, ОТ, ПЦПР и ПЦОР. Прогностическая ценность положительного результата свидетельствует о вероятности наличия заболевания при положительном (патологическом) результате теста, а ПЦОР – о вероятности отсутствия заболевания при отрицательном (нормальном) результате теста. Референсным тестом для оценки диагностической информативности методов визуализации во всех случаях, когда было проведено хирургическое лечение, являлось гистологическое исследование удаленных образований ОЩЖ вместе с клиническим течением заболевания, подтвержденной лабораторной ремиссией ПГПТ при динамическом наблюдении за пациентом в течение не менее 6 мес. При расчете параметров информативности (ДЧ, ДС, ОТ, ПЦПР, ПЦОР) для комбинации диагностических тестов (УЗИ, ОФЭКТ/КТ ± КТ с контрастным усилением и/или ТАБ со смывом из иглы на ПТГ) окончательный результат исследований оценивался как наличие образования ОЩЖ, если оно выявлено хотя бы одним из методов визуализации.

Результаты

Во всех случаях ($n = 200$) биохимически установлен диагноз «гиперпаратиреоз». Уровень ПТГ определен у всех больных: медиана составила 140,9 пг/мл (111,5; 218,2), максимальное значение – 1754 пг/мл. Количество кальция общего выявлено у подавляющего большинства пациентов ($n = 198$): медиана составила 2,8 ммоль/л (2,69; 2,96), максимальный уровень – 3,96 ммоль/л (у 2 пациентов уровень общего кальция не определяли, но были получены данные по содержанию кальция ионизированного и суточной кальциурии). Уровень кальция ионизированного был определен у 80 % ($n = 160$) больных: медиана составила 1,37 ммоль/л (1,32; 1,48), максимальное значение – 1,9 ммоль/л. Уровень 25(OH)D в крови проанализировано у 58 % ($n = 116$) пациентов: медиана 15,38 нг/мл (0,0; 25,3), минимальное значение – 4 нг/мл. Остальные биохимические параметры – уровень фосфора ($n = 64$) и щелочной фосфатазы ($n = 38$) в крови, кальций в суточной моче ($n = 25$) – не анализировались в связи тем, что они определялись не у всех пациентов.

Возраст пациентов варьировал от 21 до 82 лет (медиана – 57 лет). Соотношение женщин и мужчин составило 11:1 (183 (91,5 %) женщины и 17 (8,5 %) мужчин). В ходе обследования у 188 (94 %) пациентов диагностированы манифестные формы ПГПТ: изолированная костная – у 30 (16 %) больных, висцеральная – у 75 (40 %), смешанная – у 83 (44 %). Бессимптомная форма выявлена в 12 (6 %) случаях. Общие клинко-лабораторные характеристики пациентов представлены в табл. 1.

Таблица 1. Общие клинко-лабораторные характеристики пациентов с первичным гиперпаратиреозом

Table 1. Clinical and laboratory characteristics of patients with primary hyperparathyroidism

Показатель Parameter	Me (Q1; Q3)
Возраст на момент лечения, лет ($n = 200$) Age at the time of treatment, years ($n = 200$)	57,5 (51; 65)
Паратгормон, пг/мл ($n = 200$) Parathyroid hormone, pg/mL ($n = 200$)	140,9 (111,5; 218,2)
Кальций общий, ммоль/л ($n = 198$) Total calcium, mmol/L ($n = 198$)	2,8 (2,69; 2,96)
Кальций ионизированный, ммоль/л ($n = 160$) Ionized calcium, mmol/L ($n = 160$)	1,37 (1,32; 1,48)
25(OH)D, нг/мл ($n = 116$) 25(OH)D, ng/mL ($n = 116$)	15,38 (0,0; 25,3)

По данным Российского регистра по ПГПТ, средний возраст пациентов на момент постановки диагноза составил $55,6 \pm 10$ лет [1]. У мужчин данное

заболевание наблюдается всего в 9,3 % случаев. Активная форма заболевания регистрируется у 84,6 % пациентов: в 48,4 % случаев — костная форма, в 15,8 % — висцеральная, в 35,8 % — смешанная. Лабораторные показатели пациентов с ПГПТ: ПТГ — 197 (134; 370) пг/мл, кальций общий — $2,86 \pm 0,34$ ммоль/л, кальций ионизированный — $1,42 \pm 0,2$ ммоль/л.

Приведенные данные сопоставимы с исследуемой нами группой пациентов, за исключением незначительно более низкого среднего уровня ПТГ и показателей распространенности различных форм ГПТ.

В нашем исследовании у 127 (63,5 %) пациентов имелась сопутствующая структурная или функциональная патология ЩЖ: у 46 больных — узловой зоб (УЗ), у 45 — многоузловой зоб (МУЗ), у 5 — диффузный токсический (ДТЗ) и узловой токсический зоб (УТЗ), у 33 — хронический аутоиммунный тиреоидит (у 21 из них УЗ сочетался с хроническим аутоиммунным тиреоидитом). В 16 (8 %) случаях в анамнезе были операции на органах шеи, из них 6 — по поводу заболеваний ЩЖ и 10 — по поводу ГПТ (у 6 пациентов в связи с персистенцией ГПТ, у 4 — в связи с рецидивом заболевания).

Основные результаты исследования. Для расчета параметров диагностической информативности методов визуализации были использованы данные, полученные в ходе обследования всех 200 пациентов. В результате медицинской визуализации на предоперационном этапе у 189 больных выявлена локализация образований ОЩЖ. У 10 пациентов данных о топической локализации образований ОЩЖ получено не было. В последующем у этих больных выявлены вторичные причины повышения ПТГ. Один пациент отказался от дальнейшего участия в исследовании, несмотря на определение локализации образования ОЩЖ. Всем 189 пациентам проведено хирургическое лечение в объеме минимально инвазивной паратиреоидэктомии. В ряде случаев при сопутствующих заболеваниях ЩЖ по показаниям была выполнена паратиреоидэктомия с гемитиреоидэктомией или тотальной тиреоидэктомией.

Уровни кальция общего в крови и ПТГ нормализовались у 186 (98 %) из 189 оперированных пациентов. У 3 больных по данным морфологического исследования не выявлено образований ОЩЖ. Результаты предоперационной диагностики (УЗИ и планарной сцинтиграфии) этих пациентов были интерпретированы неверно: определено образование ОЩЖ. При ОФЭКТ/КТ данных, свидетельствующих о наличии образований ОЩЖ, не получено.

В 48 (24 %) случаях, помимо УЗИ, планарной сцинтиграфии и ОФЭКТ/КТ, потребовалось дополнительное проведение КТ или ОФЭКТ/КТ с внутривенным контрастированием ($n = 28$) и пункционной биопсии кандидатного образования со смывом из иглы на ПТГ ($n = 20$) для определения объекта, подлежащего прецизионному хирургическому лечению. Длительность

наблюдения после операции составила не менее 6 мес. За этот период у пациентов, получивших хирургическое лечение, не выявлено ни одного рецидива или персистенции заболевания. Под динамическим наблюдением находились 10 из 200 пациентов с вторичными причинами повышения ПТГ, которым не было выполнено хирургическое лечение. Во всех случаях наблюдалась положительная динамика на фоне проводимой консервативной терапии. Один пациент отказался от дальнейшего участия в исследовании, и не был прооперирован. Результаты, полученные в ходе инструментальной диагностики этих 11 пациентов, также вошли в финальный анализ данных диагностической информативности методов предоперационной визуализации (табл. 2).

Важно отметить высокие показатели ДС и ПЦОР ОФЭКТ/КТ по сравнению с другими методами визуализации. Это является основным критерием выбора дальнейшей лечебной тактики в отношении пациентов с ПГПТ. За счет применения дополнительных методов предоперационной визуализации удастся повысить показатели ДЧ и ОТ, что позволяет рекомендовать комбинацию методов в большинстве случаев при планировании минимально инвазивной паратиреоидэктомии.

Дополнительно для иллюстрации чувствительности и специфичности методов предоперационной диагностики изолированно друг от друга и в комбинации были построены ROC-кривые (рис. 2–5). На практике для диагностического поиска патологически измененных ОЩЖ лучше использовать ОФЭКТ/КТ и УЗИ, дополненные КТ с контрастным усилением и/или ТАБ со смывом из иглы на ПТГ. Комбинация этих методов имеет лучшие показатели ДЧ, ОТ и ПЦОР.

Дополнительные результаты исследования. Диагноз подтвержден гистологическим исследованием у 186 из 189 прооперированных пациентов. В 173 (93 %) случаях выявлена аденома, в 5 (2,7 %) — гиперплазия ОЩЖ; в 5 (2,7 %) — рак ОЩЖ; в 3 (1,6 %) — атипичная аденома ОЩЖ.

По данным предоперационной визуализации и морфологического исследования образования ОЩЖ в 52 (28 %) случаях локализовались в верхней ОЩЖ, в 99 (51 %) — в нижней ОЩЖ. У 26 (14 %) пациентов ОЩЖ были расположены атипично (в трахеопищеводной борозде — 12; в рогах тимуса — 8; интратиреоидно — 3; в средостении — 2; в поднижнечелюстной области — 1). Множественное поражение ОЩЖ наблюдалось у 15 (7 %) больных.

У 3 (<2 %) из 189 пациентов в результате патоморфологического исследования не было обнаружено образований ОЩЖ. Из них у 2 больных выявлены фолликулярные аденомы ЩЖ (в 1 случае имелась также папиллярная микрокарцинома ЩЖ (pT1a), в 1 случае — ткань ЩЖ была нормального гистологического строения, ОЩЖ не изменены), которые при предоперационной топической диагностике ошибочно приняты

Таблица 2. Диагностическая информативность методов предоперационной диагностики

Table 2. Performance characteristics of different methods of preoperative diagnostics

Метод диагностики Diagnostic method	Диагностическая чувствительность (95 % ДИ) Diagnostic sensitivity (95 % CI)	Диагностическая специфичность (95 % ДИ) Diagnostic specificity (95 % CI)	Общая точность (95 % ДИ) Overall accuracy (95 % CI)	Прогностическая ценность положительного результата (95 % ДИ) Positive predictive value (95 % CI)	Прогностическая ценность отрицательного результата (95 % ДИ) Negative predictive value (95 % CI)
Планарная сцинтиграфия Planar scintigraphy	69 (63–76)	57 (31–100)	69 (62–75)	96 (92–100)	12 (4–20)
ОФЭКТ/КТ SPECT/CT	91 (87–95)	92 (78–100)	91 (87–95)	99 (98–100)	41 (23–100)
УЗИ US	84 (79–89)	38 (12–65)	81 (76–86)	95 (92–98)	14 (3–26)
УЗИ + ОФЭКТ/КТ (+ КТ с контрастным усилением и/или ТАБ со смывом на ПТГ) US + SPECT/CT (contrast-enhanced CT and/or FNAB with PTH washout)	100 (98–100)	77 (54–100)	99 (97–100)	98 (97–100)	100 (98–100)

Примечание. ОФЭКТ/КТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с компьютерной томографией; УЗИ – ультразвуковое исследование; ТАБ – тонкоигольная аспирационная биопсия; ПТГ – паратгормон; ДИ – доверительный интервал.

Note. SPECT/CT – single-photon emission computed tomography/computed tomography; US – ultrasound; FNAB – fine-needle aspiration biopsy; PTH – parathyroid hormone; CI – confidence interval.

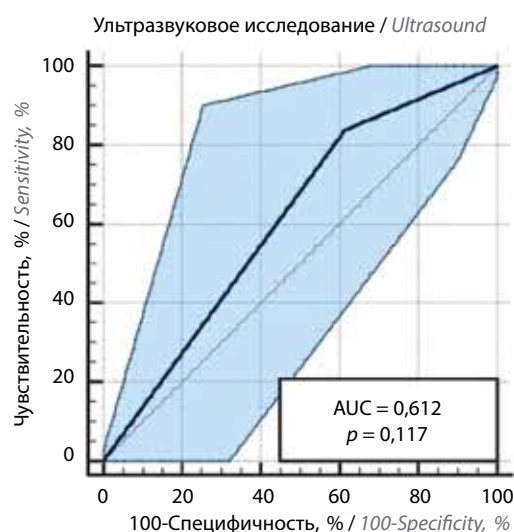


Рис. 2. Чувствительность и специфичность ультразвукового исследования, выполняемого для предоперационной диагностики первичного гиперпаратиреоза

Fig. 2. Sensitivity and specificity of ultrasound in preoperative diagnosis of primary hyperparathyroidism

за образования ОЩЖ. Уровень кальция после операции нормализовался, но сохранялось повышение уровня ПТГ. Все 3 пациента получали консервативную терапию, которая имела положительный эффект, в связи

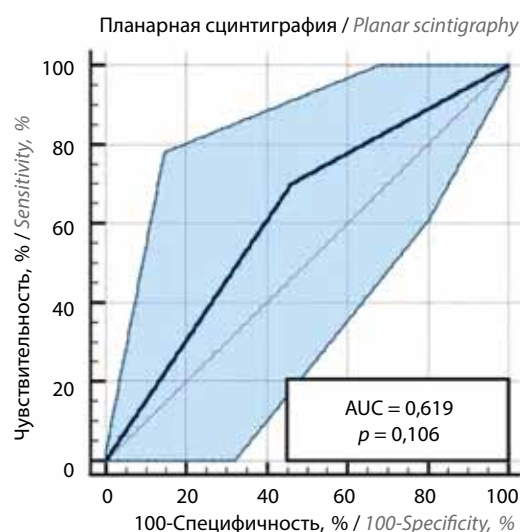


Рис. 3. Чувствительность и специфичность планарной сцинтиграфии, выполняемой для предоперационной диагностики первичного гиперпаратиреоза

Fig. 3. Sensitivity and specificity of planar scintigraphy in preoperative diagnosis of primary hyperparathyroidism

с чем предположен вторичный генез ГПТ. Больные находятся под динамическим наблюдением.

Множественные образования ОЩЖ (от 2 до 4 патологически измененных желез) выявлены в 15 случаях.

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с компьютерной томографией / Single-photon emission computed tomography/computed tomography

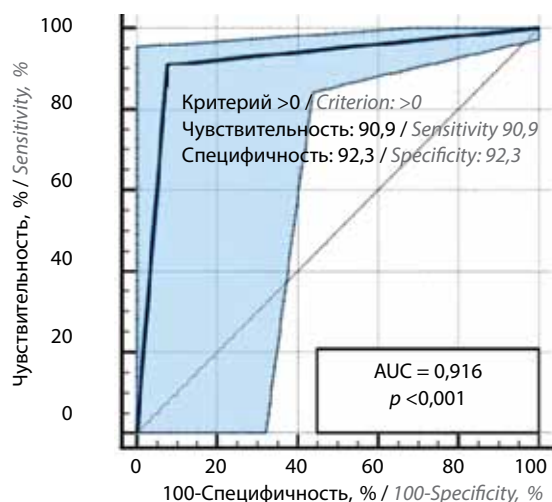


Рис. 4. Чувствительность и специфичность однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, выполняемой для предоперационной диагностики первичного гиперпаратиреоза

Fig. 4. Sensitivity and specificity of single-photon emission computed tomography/computed tomography in preoperative diagnosis of primary hyperparathyroidism

Размеры опухолей варьировали от 0,5 до 8 см. В ходе нашего исследования при размере образований ОЩЖ от 1 до 2 см в 1 случае выявлен рак ОЩЖ (однако это была не первичная опухоль, а местный рецидив после ранее проведенного хирургического лечения размерами 2 см в диаметре), при размере образований от 2 до 3 см — также 1 случай рака ОЩЖ (первичная опухоль, 3 см в диаметре), при размере образований >3 см в диаметре — 3 случая рака ОЩЖ и 3 атипичские аденомы ОЩЖ (опухоли от 4,5 до 6,0 см в диаметре), что подтверждает опубликованные ранее данные о более высокой вероятности рака ОЩЖ при размере образования ОЩЖ ≥ 3 см. Образования ОЩЖ преимущественно состоят из главных клеток, а также представлены смешанно-клеточными вариантами. В единичных случаях были выявлены аденомы с преобладанием оксифильных клеток.

Интраоперационная навигация. В ходе эксперимента определена оптимальная активность ^{99m}Tc -МИБИ для проведения операций с гамма-навигацией на тестовой выборке из 10 пациентов с целью выявления закономерности очагового и фонового накопления радиофармацевтического препарата (РФП). Навигационная активность ^{99m}Tc -МИБИ (от 55 до 450 МБк) вводилась за 30–180 мин до операции. Поиск образования ОЩЖ производили визуально, учитывая данные предоперационной топической диагностики (УЗИ, КТ, сцинтиграфии, ОФЭКТ/КТ). Гамма-зонд использовали в качестве подтверждения удаления функциониру-

Комбинация методов / Combination of methods

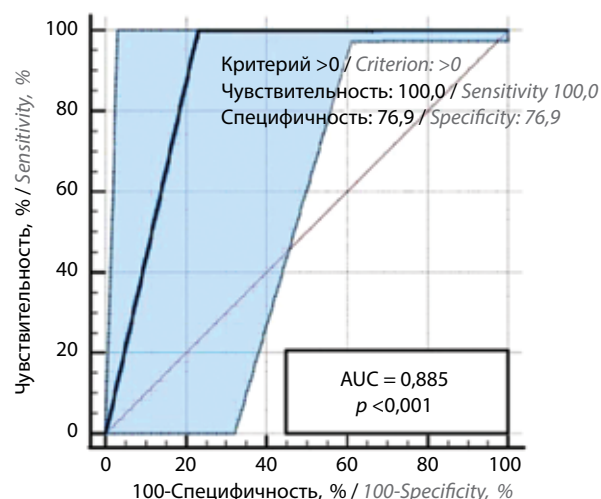


Рис. 5. Чувствительность и специфичность комбинации ультразвукового исследования и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, дополненной компьютерной томографией с контрастным усилением и/или тонкоигльной аспирационной биопсии со смывом из иглы на паратгормон

Fig. 5. Sensitivity and specificity of combination of ultrasound plus single-photon emission computed tomography/computed tomography plus contrast-enhanced computed tomography and/or fine-needle aspiration biopsy with parathyroid hormone washout

ющей ткани ОЩЖ. После ее удаления в течение 10 мин проводили исследование *in vitro* удаленной ткани в калибраторе доз. При этом регистрировалась остаточная активность радиофармацевтических препаратов в ткани удаленной ОЩЖ, что подтверждало полученные с помощью прибора данные. В ходе исследования измеряли показатели фонового излучения до операции в предполагаемой зоне, фон от сердца (счет 140–190), мочевого пузыря (счет 100–150), нижних конечностей (счет 10–15), а также в операционном поле (ЩЖ, ОЩЖ, аденома ОЩЖ, мышцы, жировая ткань). После анализа тестовых данных 10 пациентов наблюдалось уменьшение погрешности (девиации) измерения счета при увеличении введенной активности (150–300 МБк) и времени до измерения погрешности счета (излучения) во время операции. Таким образом, была определена оптимальная активность ^{99m}Tc -МИБИ. Рекомендуется вводить 300 МБк ^{99m}Tc -МИБИ за 60–90 мин до операции (перед премедикацией). По данной методике выполнено 30 операций с применением одноканального гамма-зонда. В 100 % случаев было достигнуто снижение уровня излучения после удаления функционально активного образования ОЩЖ на 20 % и более, что свидетельствует о радикальности хирургического лечения. Важно отметить, что применение гамма-зонда позволяет идентифицировать образования ОЩЖ интраоперационно, еще до их удаления, но в большей степени оно информативно при верификации уже удаленных кандидатных образований.

Специальный отбор пациентов отсутствовал. В исследование в случайном порядке были включены 30 пациентов с положительными результатами планарной сцинтиграфии и ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -МИБИ. В качестве дополнительного контроля радикальности хирургического лечения интраоперационно определяли уровень ПТГ (0', 15' после удаления образования ОЩЖ) и выполняли плановое гистологическое исследование удаленного материала. В 6 случаях из 30 ход операции был изменен (стала проводиться односторонняя ревизия мест типичного расположения ОЩЖ) в связи с отсутствием снижения уровня излучения после удаления одного кандидатного образования по данным, получаемым с гамма-зонда.

Анализ результатов 15 операций, выполненных по поводу ПГПТ с применением флюоресцентной ангиографии с индоцианином зеленым, показал, что данная методика, применяемая с целью поиска измененных ОЩЖ, имеет ограничения в связи с активным кровоснабжением близлежащих структур на шее (это затрудняет дифференциальную диагностику образований). При ПГПТ метод флюоресцентной ангиографии с индоцианином зеленым может быть наиболее эффективен в случае хирургического лечения после ранее проведенной тиреоидэктомии/гемитиреоидэктомии, если образование ОЩЖ локализуется на стороне удаленной доли ЩЖ. Альтернативная область применения вышеуказанной методики – прогнозирование риска

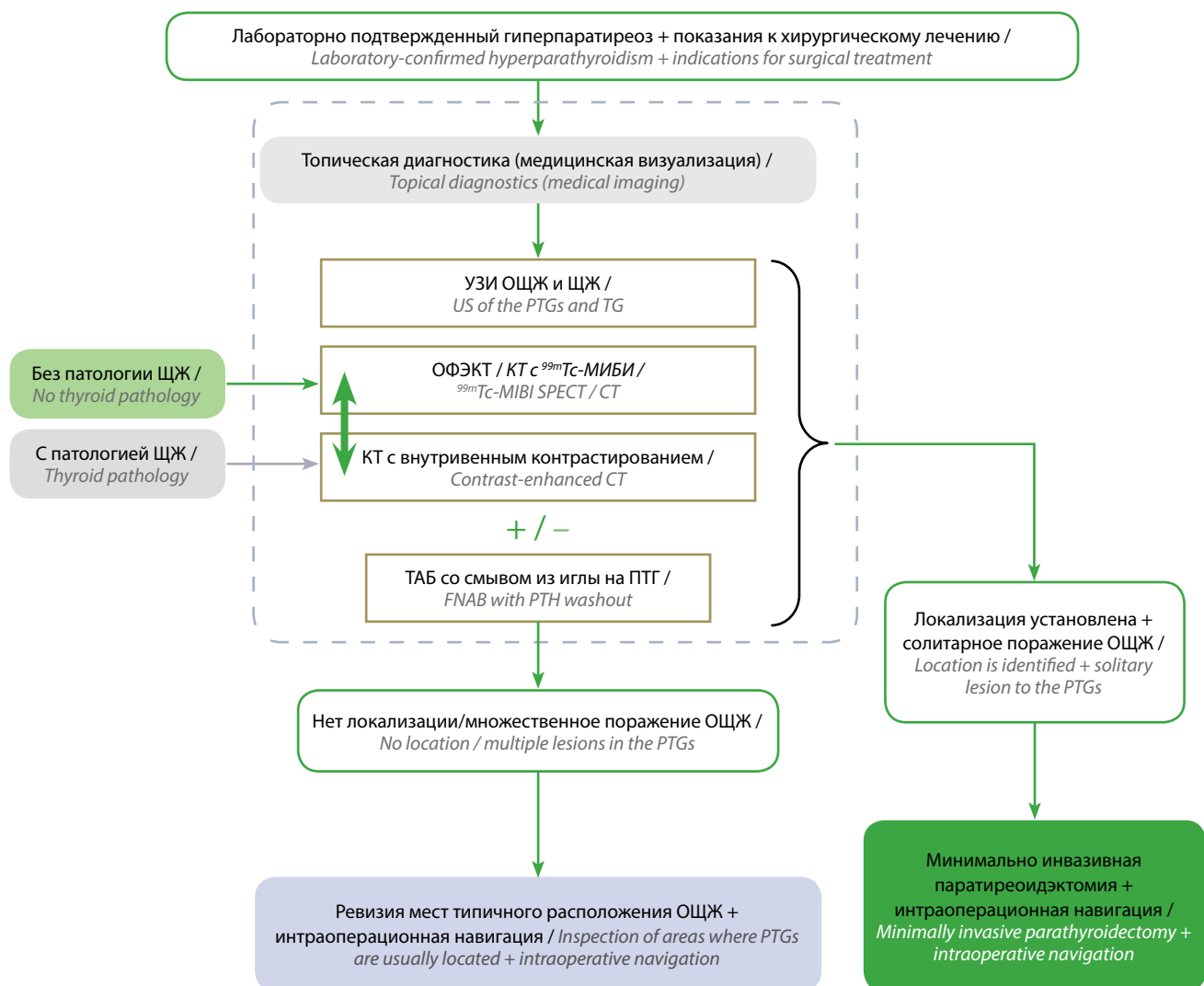


Рис. 6. Алгоритм предоперационной топической диагностики образований околощитовидных желез (ОЩЖ) при первичном гиперпаратиреозе. ЩЖ – щитовидная железа; КТ – компьютерная томография; ТАБ – тонкоигольная аспирационная биопсия; ОФЭКТ/КТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с компьютерной томографией; ПТГ – паратгормон; УЗИ – ультразвуковое исследование

Fig. 6. Algorithm of preoperative topical diagnosis of parathyroid tumors in patients with primary hyperparathyroidism. TG – thyroid gland; CT – computed tomography; SPECT/CT – single-photon emission computed tomography/computed tomography; PTH – parathyroid hormone; US – ultrasound; PTGs – parathyroid glands

развития ГПТ после операций на ЩЖ или на ЩЖ и ОЩЖ), особенно при наличии в анамнезе хирургических вмешательств на органах шеи в связи с рецидивом или персистенцией заболевания.

Обсуждение

Выбор какого-то одного оптимального диагностического метода крайне затруднителен, поскольку ни один из них не обладает 100 %-ной диагностической точностью. К тому же каждое исследование имеет ограничения, а его результативность в значительной степени зависит от квалификации специалиста [4, 5, 7]. Полученные нами данные позволили выделить комбинацию наиболее информативных диагностических методов, использующихся на предоперационном этапе, а также показали возможность применения современных технологий интраоперационной навигации в эндокринной хирургии. Локализация измененных ОЩЖ была правильно распознана у 186 (98 %) из 189 пациентов с ПГПТ и показаниями к хирургическому лечению с помощью УЗИ ОЩЖ в сочетании с ОФЭКТ/КТ. Это позволяет рекомендовать данную наиболее информативную комбинацию комплементарных друг другу методов в качестве стандарта диагностики у больных ПГПТ. Стоит также отметить, что в 24 % случаев ($n = 48$) предлагаемую комбинацию диагностических исследований потребовалось дополнить либо ОФЭКТ/КТ или КТ с внутривенным контрастированием (в 28 (14 %) случаях), либо пункционной биопсией образований со смывом из иглы на ПТГ (в 20 (10 %) случаев). Во всех случаях у пациентов была диагностирована сопутствующая структурная или функциональная патология ЩЖ.

Полученные нами данные указывают на значительное влияние функциональной (хронический аутоиммунный тиреоидит, УТЗ или ДТЗ) и узловой (УЗ и МУЗ, включая рак щитовидной железы) патологии ЩЖ на интерпретацию результатов предоперационной диагностики, что соответствует данным ряда зарубежных авторов [13, 14].

Следует отметить, что изолированная информативность планарной сцинтиграфии и КТ без контрастного усиления является крайне низкой, поэтому мы не рекомендуем выполнять эти исследования для предоперационной диагностики у пациентов с ПГПТ. Применение ТАБ со смывом из иглы на ПТГ под контролем УЗИ рекомендуется в качестве дополнительного теста при необходимости верификации кандидатных образований ОЩЖ и не может использоваться в качестве самостоятельного метода предоперационной диагностики.

В эпоху минимально инвазивной хирургии технологии интраоперационной навигации имеют широкую область применения в эндокринной хирургии. Интраоперационный гамма-зонд возможно использовать в ходе

минимально инвазивной паратиреоидэктомии при положительном результате планарной сцинтиграфии и ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -технетрилом наравне с интраоперационным определением уровня ПТГ. Это позволит снизить частоту нерадикальных хирургических вмешательств, существенно не увеличивая время операции. Флюоресцентная ангиография с индоцианином зеленым позволяет визуализировать кровоснабжение ОЩЖ в режиме реального времени и может применяться для оценки их жизнеспособности после операций на ЩЖ.

Резюме основного результата исследования. Результаты нашего исследования позволили разработать алгоритм предоперационной топической диагностики образований ОЩЖ у пациентов с ПГПТ (рис. 6).

Ограничения исследования. Основными недостатками настоящего исследования являются ограниченная в связи со сроками выполнения плана научно-исследовательской работы клиническая выборка пациентов, недоступность позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с КТ, с ^{18}F -холином (или ^{11}C -метионином), обусловленная крайне низкой распространенностью данного исследования в России, а также неиспользование в качестве рутинного теста определения уровней кальциурии и альбумин-скорректированного кальция крови для всех пациентов с подозрением на ПГПТ в нашей выборке. Также в данной работе не анализировались такие важные при оценке медицинских изображений параметры, как сходимость и воспроизводимость инструментальных методов, что, несомненно, имеет существенное значение и требует отдельных исследований.

Заключение

Для топической диагностики образований ОЩЖ при ПГПТ мы рекомендуем использовать следующий алгоритм действий. После лабораторного подтверждения диагноза и при наличии показаний к хирургическому лечению на 1-м этапе всем пациентам нужно выполнить УЗИ ЩЖ и ОЩЖ. На 2-м этапе (при отсутствии выраженных изменений в ЩЖ) необходимо выполнить ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -МИБИ и при совпадении результатов 2 диагностических тестов приступить к минимально инвазивной паратиреоидэктомии с интраоперационной навигацией. При сомнительных результатах следует провести КТ-исследование с внутривенным контрастированием или ТАБ со смывом из иглы на ПТГ. При наличии сопутствующей функциональной или структурной патологии ЩЖ на 2-м этапе КТ с внутривенным контрастированием при необходимости можно дополнить ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -МИБИ и/или ТАБ со смывом из иглы на ПТГ.

Радионавигационная хирургия с применением одноканального гамма-зонда (^{99m}Tc -МИБИ) рекомендована для использования в ходе минимально инвазив-

ной паратиреоидэктомии при условии положительного результата планарной сцинтиграфии и/или ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -МИБИ на предоперационном этапе в качестве метода, позволяющего быстро верифицировать удаля-

емые образования ОЩЖ. Флюоресцентную ангиографию с индоцианином зеленым можно использовать для оценки кровоснабжения ОЩЖ при операциях на ЩЖ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Мокрышева Н.Г., Мирная С.С., Добрева Е.А. и др. Первичный гиперпаратиреоз в России по данным регистра. Проблемы эндокринологии 2019;65(50):300–10. [Mokrysheva N.G., Mirnaya S.S., Dobрева E.A. et al. Primary hyperparathyroidism in Russia according to the register. Problemy endokrinologii = Problems of Endocrinology 2019;65(50):300–10. (In Russ.)]. DOI: 10.14341/probl10126.
2. Yeh M.W., Ituarte P.H.G., Zhou H.C. et al. Incidence and prevalence of primary hyperparathyroidism in a racially mixed population. J Clin Endocrinol Metab 2013;98(3):1122–9. DOI: 10.1210/jc.2012-4022.
3. Sudhaker D. Epidemiology of parathyroid disorders. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2018;32(6):773–80. DOI: 10.1016/j.beem.2018.12.003.
4. Слащук К.Ю., Дегтярев М.В., Румянцев П.О. и др. Методы визуализации околощитовидных желез при первичном гиперпаратиреозе. Обзор литературы. Эндокринная хирургия 2019;13(4):153–74. [Slashchuk K.Yu., Degtyarev M.V., Rummyantsev P.O. et al. Methods of visualization of the parathyroid glands in primary hyperparathyroidism. Literature review. Endocrine Surgery = Endokrinная hirurgiya 2019;13(4):153–74. (In Russ.)]. DOI: 10.14341/serg12241.
5. Cheung K., Wang T.S., Farrokhyar F. et al. A meta-analysis of preoperative localization techniques for patients with primary hyperparathyroidism. Ann Surg Oncol 2012;19(2):577–83.
6. Kluijfhout W.P., Pasternak J.D., Beninato T. et al. Diagnostic performance of computed tomography for parathyroid adenoma localization; a systematic review and meta-analysis. Eur J Radiol 2017;88:117–28. DOI: 10.1016/j.ejrad.2017.01.004.
7. Baj J., Sitarz R., Lokaj M. et al. Preoperative and intraoperative methods of parathyroid gland localization and the diagnosis of parathyroid adenomas. Molecules 2020;25(7):1724. DOI: 10.3390/molecules25071724.
8. Lombardi C.P., Raffaelli M., Traini E. et al. Video-assisted minimally invasive parathyroidectomy: benefits and long-term results. World J Surg 2009;33(11):2266. DOI: 10.1007/s00268-009-9931-7.
9. Suliburk J.W., Sywak M.S., Sidhu S.B., Delbridge L.W. 1000 minimally invasive parathyroidectomies without intra-operative parathyroid hormone measurement: lessons learned. ANZ J Surg 2011;81(5):362–5. DOI: 10.1111/j.1445-2197.2010.05488.x.
10. Udelsman R., Lin Z., Donovan P. et al. The superiority of minimally invasive parathyroidectomy based on 1650 consecutive patients with primary hyperparathyroidism. Ann Surg 2011;253(3):585–91. DOI: 10.1097/SLA.0b013e318208fed9.
11. Venkat R., Kouniavsky G., Tufano R.P. et al. Long-term outcome in patients with primary hyperparathyroidism who underwent minimally invasive parathyroidectomy. World J Surg 2012;36(1):55–60. DOI: 10.1007/s00268-011-1344-8.
12. Wilhelm S.M., Wang T.S., Ruan D.T. et al. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for Definitive Management of Primary Hyperparathyroidism. JAMA Surg 2016;151(10):959–68. DOI: 10.1001/jamasurg.2016.2310.
13. Lorberboym M., Ezri T., Schachter P.P. Preoperative technetium Tc^{99m} sestamibi SPECT imaging in the management of primary hyperparathyroidism in patients with concomitant multinodular goiter. Arch Surg 2005;140(7):656–60. DOI: 10.1001/archsurg.140.7.656.
14. Shafiei B., Hoseinzadeh S., Fotouhi F. et al. Preoperative ^{99m}Tc -sestamibi scintigraphy in patients with primary hyperparathyroidism and concomitant nodular goiter: comparison of SPECT-CT, SPECT, and planar imaging. Nucl Med Commun 2012;33(10):1070–6. DOI: 10.1097/MNM.0b013e32835710b6.

Благодарности. Авторы выражают сердечную благодарность сотрудникам ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, принимающим непосредственное участие в проведении исследования: радиологам и медицинским физикам (С.С. Серженко, А.А. Бубнову, А.А. Трухину, Я.И. Сироте); хирургам (Н.С. Кузнецову, В.Э. Ванушко, К.В. Ланшакову, А.Н. Гадзыре, Д.А. Деркачу); специалистам по ультразвуковой диагностике (С.М. Захарову, Т.В. Солдатову, А.М. Артемову); эндокринологом (Ю.А. Крупиновой, А.М. Горбачевой, Е.О. Мамедовой, Л.К. Дзерановой и др.); патоморфологам (Л.С. Селивановой, А.Ю. Абросимову); сотрудникам лаборатории (Л.В. Никанкиной и др.); директору Института клинической эндокринологии Е.А. Трошиной.

Acknowledgments. The authors express their heartfelt gratitude to the staff of the Scientific Medical Research Center of Endocrinology, Ministry of Health of Russia, who are directly involved in the study: radiologists and medical physicists (S.S. Serzhenko, A.A. Bubnov, A.A. Trukhin, Ya.I. Sirota); surgeons (N.S. Kuznetsov, V.E. Vanushko, K.V. Lanshchakov, A.N. Gadzyra, D.A. Derkach); specialists in ultrasound diagnostics (S.M. Zakharov, T.V. Soldatov, A.M. Artemov); endocrinologists (Yu.A. Krupinova, A.M. Gorbacheva, E.O. Mammadova, L.K. Dzeranova et al.); pathologists (L.S. Selivanova, A.Y. Abrosimov); laboratory staff (L.V. Nikankina et al.); Director of the Institute of Clinical Endocrinology E.A. Troshina.

Вклад авторов

К.Ю. Слащук, М.В. Дегтярев: концепция и дизайн исследования, написание текста статьи, оформление иллюстративного материала, сбор и обработка материала;

П.О. Румянцев: концепция и дизайн исследования, написание текста статьи;

А.К. Еремкина, Н.В. Тарбаева, И.В. Ким: сбор материала, написание текста статьи;

Д.Г. Бельевич: дизайн исследования, сбор материала, написание текста статьи;

Г.А. Мельниченко, Н.Г. Мокрышева: дизайн исследования, редактирование статьи.

Authors' contributions

K.Yu. Slashchuk, M.V. Degtyarev: developing the research and concept design, article writing, design of the illustrative material, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;

P.O. Rumyantsev: developing the research and concept design, article writing;

A.K. Eremkina, N.V. Tarbaeva, I.V. Kim: obtaining data for analysis, article writing;

D.G. Beltsevich: developing the research design, obtaining data for analysis, article writing;

G.A. Melnichhenko, N.G. Mokrysheva: developing the research design, text editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

К.Ю. Слащук / K.Yu. Slashchuk: <https://orcid.org/0000-0002-3220-2438>

М.В. Дегтярев / M.V. Degtyarev: <https://orcid.org/0000-0001-5652-2607>

П.О. Румянцев / P.O. Rumyantsev: <https://orcid.org/0000-0002-7721-634X>

А.К. Еремкина / A.K. Eremkina: <https://orcid.org/0000-0001-6667-062X>

Н.В. Тарбаева / N.V. Tarbaeva: <https://orcid.org/0000-0001-7965-9454>

И.В. Ким / I.V. Kim: <https://orcid.org/0000-0001-7552-259X>

Д.Г. Бельцевич / D.G. Beltsevich: <https://orcid.org/0000-0001-7098-4584>

Г.А. Мельниченко / G.A. Melnichhenko: <https://orcid.org/0000-0002-5634-7877>

Н.Г. Мокрышева / N.G. Mokrysheva: <https://orcid.org/0000-0002-9717-9742>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа проведена в рамках клинической апробации Минздрава России «Оказание медицинской помощи пациентам с первичным и вторичным гиперпаратиреозом на основе гибридных технологий радионуклидной визуализации и гамма-навигационной хирургии», выполняемой на базе ФГБУ «Научного медицинского исследовательского центра эндокринологии» Минздрава России в период с 2018 по 2020 г. (№ 2018-4-1).

Financing. This study was performed as a part of the clinical program “Providing medical care to patients with primary and secondary hyperparathyroidism using hybrid technologies of radionuclide imaging and gamma-navigation surgery” at the Research Medical Center of Endocrinology, Ministry of Health of Russia between 2018 and 2020 (No. 2018-4-1).

Соблюдение прав пациента и правил биоэтики

Работа выполнена при одобрении локального этического комитета (протокол № 22 от 13.12.2017) и в рамках клинической апробации Минздрава России по протоколу «Оказание медицинской помощи пациентам с первичным и вторичным гиперпаратиреозом на основе гибридных технологий радионуклидной визуализации и гамма-навигационной хирургии» (№ 2018-4-1). Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient right and principles of bioethics

The study protocol was by the local ethics committee (protocol No. 22 dated 13.12.2017) as a part of the clinical program according to the protocol “Providing medical care to patients with primary and secondary hyperparathyroidism using hybrid technologies of radionuclide imaging and gamma-navigation surgery” (No. 2018-4-1). All patients signed an informed consent to participate in this study.

Статья поступила: 04.10.2021. **Принята к публикации:** 29.10.2021.

Article submitted: 04.10.2021. **Accepted for publication:** 29.10.2021.

DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-4-22-28



Использование лучевого лоскута для реконструкции дефектов при хирургическом лечении опухолей органов головы и шеи

М.А. Кропотов¹, В.А. Соболевский¹, Л.П. Яковлева², А.В. Ходос², О.А. Саприна¹, Д.А. Сафаров¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23;

²ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 111123 Москва, шоссе Энтузиастов, 86

Контакты: Михаил Алексеевич Кропотов drkropotov@mail.ru

Введение. Хирургическое вмешательство на 1-м этапе остается золотым стандартом лечения пациентов с местно-распространенным раком органов головы и шеи при большинстве локализаций. При этом часто возникают сложные дефекты, приводящие к значительным функциональным и эстетическим нарушениям. Это требует одномоментной реконструкции данных дефектов. Выбор способа их замещения требует взвешенного подхода, оценку возможностей каждой методики и последствий ее применения.

Цель исследования – определение эффективности применения ревааскуляризованного лучевого лоскута в качестве реконструктивного этапа после расширенно-комбинированных хирургических резекций при опухолях головы и шеи.

Материалы и методы. В исследование включены 67 пациентов с различными локализациями опухолей головы и шеи, которым после хирургического вмешательства была выполнена пластика с применением лучевого лоскута.

Результаты. Всем больным проведена реконструкция дефекта с применением лучевого аутоотрансплантата. Поскольку в основном в исследовании приняли участие пациенты с опухолями полости рта и ротоглотки (53 больных), мы решили проанализировать показатели выживаемости этой категории. При наблюдении в сроки от 2 до 7 лет прогрессирование заболевания выявлено у 14 (26,4 %) больных: у 8 из них возник рецидив первичной опухоли, у 6 – регионарные метастазы. Средний срок удаления носопищеводного зонда и восстановления глотания без перхивания составил 12,2 дня, а выписки из стационара – 13,5 дня.

Заключение. Таким образом, лучевой лоскут – надежный многофункциональный пластический материал, применяемый для реконструкции сложных комбинированных, в том числе пространственных дефектов у пациентов с опухолями органов головы и шеи. В некоторых клинических ситуациях его использование является методом выбора с точки зрения удовлетворительного качества жизни пациента. Применение лучевого лоскута для реконструкции дефектов языка позволяет достичь хороших функциональных результатов.

Ключевые слова: рак полости рта, лучевой лоскут, рак головы и шеи, реконструктивная хирургия

Для цитирования: Кропотов М.А., Соболевский В.А., Яковлева Л.П. и др. Использование лучевого лоскута для реконструкции дефектов при хирургическом лечении опухолей органов головы и шеи. Опухоли головы и шеи 2021; 11(4):22–8. DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-4-22-28.

Utility of radial flaps for defect repair after surgical excision of head and neck tumors

M.A. Kropotov¹, V.A. Sobolevsky¹, L.P. Yakovleva², A.V. Khodos², O.A. Saprina¹, D.A. Safarov¹

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

²A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center of the Moscow Healthcare Department; 86 Shosse Entuziastov, Moscow 111123, Russia

Contacts: Mikhail Alekseevich Kropotov drkropotov@mail.ru

Introduction. Surgery at the first stage has always been the gold-standard treatment for locally advanced head cancer of almost all locations. Such patients often have significant postoperative defects that cause serious functional and aesthetic disorders. This requires simultaneous defect repair. The technique of defect repair should be chosen carefully with the consideration of its benefits and potential consequences.

Objective – to evaluate the efficacy of revascularized radial flaps for defect repair after combination extensive surgical excisions of head and neck tumors.

Materials and methods. This study included 67 patients with head and neck cancers of different locations who had undergone surgical tumor excision followed by defect repair using a radial flap.

Results. All patients had their defects repaired using radial autologous grafts. Since this study included primarily patients with oral and oropharyngeal tumors (53 patients), we also analyzed the survival in this cohort. Patients were followed-up for 2 to 7 years. Fourteen patients (26.4 %) developed progressive disease during this time, including 8 individuals with recurrent primary tumor and 6 individuals with regional metastases. The mean time to nasoesophageal probe removal and restored swallowing was 12.2 days; mean length of hospital stay was 13.5 days.

Conclusion. Thus, radial flap is a reliable and multifunctional material that can be used to repair complex and combination defects in patients with head and neck tumors. In some cases, it is the method of choice, since it helps to achieve satisfactory quality of life. Repair of tongue defects with radial flaps ensures good functional results.

Key words: oral cancer, radiation flap, head and neck cancer, reconstructive surgery

For citation: Kropotov M.A., Sobolevsky V.A., Yakovleva L.P. et al. Utility of radial flaps for defect repair after surgical excision of head and neck tumors. *Opukholi golovy i shei* = Head and Neck Tumors 2021;11(4):22–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-4-22-28.

Введение

Опухоли органов головы и шеи занимают 6-е место среди всех новообразований [1]. Основными методами лечения данной патологии в большинстве случаев являются хирургическое вмешательство с отступом как минимум 1–1,5 см и шейная лимфодиссекция (в комбинированном или комплексном подходе) [2]. Они могут приводить к сложным дефектам мягких тканей лица, шеи, орофарингеальной области со значительными функциональными (нарушения дыхания, жевания, глотания, речи) и косметическими нарушениями [3, 4]. Одномоментная реконструкция с достижением анатомической конгруэнтности, а также эстетических и функциональных результатов является серьезным вызовом для хирургов-онкологов [4]. Для этого применяются различные методы, предполагающие использование местных тканей, регионарных и свободных лоскутов [5].

Выбор способа реконструкции определяется многими показателями: размером, локализацией и типом дефекта, дозой лучевой терапии, полом, возрастом, соматическим состоянием больного, степенью надежности метода, нарушением в донорской зоне, оснащением клиники, опытом и предпочтениями хирурга [3, 5, 6]. С учетом достижений в использовании свободных лоскутов их применение для реконструкции дефектов в области головы и шеи является методом выбора (в 95–98 % случаев микрохирургические операции оказываются успешными) [7, 8]. Некоторые авторы считают, что около 97 % дефектов области головы и шеи можно устранить с помощью свободных лоскутов [8].

Особое место среди свободных лоскутов занимает лучевой лоскут. Для него характерны незначительная толщина, пластичность, простота выкраивания, разнообразие в применении, независимое кровоснабжение отдельных фрагментов. Это делает использование данного лоскута методом выбора для реконструкции дефектов в области головы и шеи [9–11]. Ряд авторов

подчеркивают такие преимущества использования лучевого лоскута, как длинная сосудистая ножка, наличие сосудов большого калибра и множества вариантов перфузии лоскута (орто- или ретроградно, венозный отток по поверхностным или глубоким венам) [12, 13].

Лучевой лоскут используется для замещения дефектов при опухолях головы и шеи самых разных локализаций. D.S. Soutar и соавт. сообщили о применении радиального лоскута предплечья для реконструкции стенок полости рта [14, 15]. B.S. Cheng использовал его для реконструкции языка [16]. M. Natoko и соавт. и B.S. Cheng с успехом применяли лучевой лоскут для замещения дефекта твердого и мягкого неба [16, 17]. Некоторые авторы считают данный способ замещения дефектов гортаноглотки и комбинированных дефектов щеки лучшим методом [18].

Проведенные исследования показали преимущества применения лучевого лоскута по сравнению с использованием кожно-мышечных перемещенных лоскутов [19] и свободных лоскутов с преднебоковой поверхности бедра [20] при замещении дефектов орофарингеальной области. Множество работ посвящено анализу результатов использования лучевого и подбородочного лоскутов [21–23]. Авторы сделали вывод: несмотря на сопоставимые результаты восстановления речи и глотания у пациентов с раком слизистой оболочки полости рта, лучевой лоскут имеет преимущества при применении в случае местнораспространенного опухолевого процесса (T3–4), после радикального курса лучевой терапии, а также при наличии метастазов в регионарные лимфатические узлы [21, 22]. Было выявлено, что при использовании кожно-фасциального лучевого лоскута для замещения дефекта гортаноглотки отмечено улучшение функции речи и глотания при сопоставимом количестве осложнений и сокращенном времени пребывания больного в стационаре [18].

Однако следует указать и на недостатки лучевого лоскута. Так, все авторы сходятся во мнении, что время операции и длительность послеоперационного периода при использовании свободных лоскутов выше, чем при применении перемещенных лоскутов [24–28]. В то же время исследователи отмечают, что при реконструкции дефектов в области головы и шеи возможен симультанный забор лоскута 2-й хирургической бригадой, что значительно сокращает продолжительность вмешательства.

Поскольку забор лоскута подразумевает полное прекращение кровотока в дистальном сегменте лучевой артерии, кровоснабжение кисти обеспечивается только за счет локтевой артерии и оставшихся передней и задней межкостных ветвей, что иногда сопровождается холодовой ишемией конечности [29].

Значительным недостатком является внешний вид донорского места. Пациенту достаточно часто приходится избегать ношения одежды с короткими рукавами по эстетическим соображениям [30–33]. Помимо проблем с заживлением донорского места встречаются и другие осложнения, такие как отек, снижение силы захвата кистью, ограничение разгибания в лучезапястном суставе, снижение чувствительности ввиду повреждения ветвей лучевого нерва и снижение холодовой толерантности [33].

Материалы и методы

Исходя из вышеизложенного, мы проанализировали собственный клинический материал применения лучевого лоскута для замещения дефектов у больных с опухолями органов головы и шеи.

В наше исследование были включены 67 пациентов с опухолями головы и шеи различной локализации, которые были прооперированы с применением лучевого лоскута для реконструкции дефекта в 2 лечебных учреждениях: Московском клиническом научно-практическом центре им. А.С. Логинова и Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Блохина. В основном лучевой лоскут применялся у больных с местно-распространенным (T3–4a) (у 37 (55,2 %) пациентов), а также рецидивным (у 20 (29,8 %) больных) опухолевым процессом (табл. 1). С учетом распространенности первичной опухоли замещение дефекта за счет местных тканей было трудно осуществимо или могло привести к худшим эстетическим и функциональным результатам.

Результаты

Особенности васкуляризации лучевого лоскута позволяют выкраивать кожную площадку достаточно большой площади (в нашем случае ее максимальный размер составил 150 см²). Но чаще всего площадь дефекта равна от 28 до 54 см² (средняя площадь — 31,7 см²). Одновременная работа 2 бригад хирургов

Таблица 1. Распространенность опухолевого процесса у пациентов с реконструкцией дефектов лучевым лоскутом (n = 67)

Table 1. Tumor spread in patients who had postoperative defect repair using radial flaps (n = 67)

Распространенность опухоли Tumor spread	Число пациентов, абс. (%) Number of patients, abs. (%)
Т-стадия: T-stage	
T2	9 (13,4)
T3	29 (43,3)
T4	8 (11,9)
Рецидив Relapse	20 (29,8)



Рис. 1. Вид больного на 10-е сутки после удаления рецидива меланомы кожи левой височной области с замещением дефекта лучевым лоскутом размерами 15 × 10 см

Fig. 1. Patient appearance 10 days following the excision of recurrent melanoma of the left temporal area with defect repair using a 15 × 10 cm radial flap

позволила сократить время оперативного вмешательства. Однако, учитывая распространенность опухолевого процесса, значительную часть времени занимал онкологический этап, включавший в себя не только удаление первичной опухоли, но и в некоторых случаях двустороннюю шейную лимфодиссекцию. Таким образом, среднее время оперативного вмешательства в нашем наблюдении составило 427 мин. Внешний вид пациента на 10-е сутки после операции представлен на рис. 1.

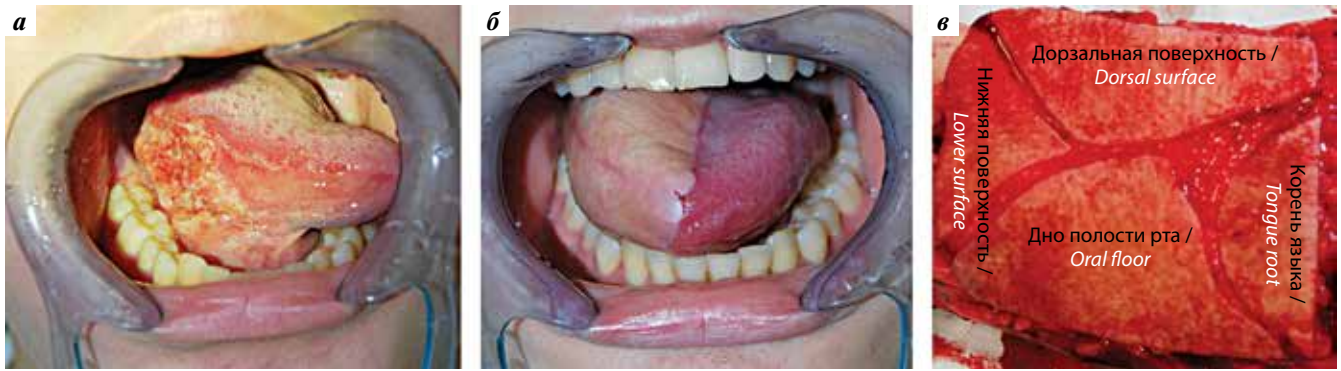


Рис. 2. Замещение дефектов языка: а — рак языка, T3N1M0, поражение боковой поверхности языка в средней и задней третях с распространением на ткани дна полости рта без распространения за среднюю линию; б — мобилизованный лучевой лоскут прямоугольной формы размерами 9 × 5 см с нанесенными линиями деэпидермизации соответственно реконструируемым отделам слизистой полости рта (дорзальная поверхность языка, нижняя поверхность языка, дно полости рта корень языка); в — вид полости рта. Дефект левой половины языка и тканей дна полости рта замещен моделированным лучевым лоскутом

Fig. 2. Tongue defect repair: a — stage T3N1M0 tongue cancer; lesion to the lateral surface of the middle and posterior thirds of the tongue invading the tissues of the oral floor without spreading beyond the middle line; б — a 9 × 5 cm rectangular mobilized radial flap with deepidermization lines matching the sections of the oral mucosa to be repaired (dorsal and lower surfaces of the tongue, oral floor, tongue root); в — photo of the oral cavity. The defect of the left portion of the tongue and tissues of the oral floor was repaired using the radial flap

Важным аспектом, влияющим на выбор варианта реконструкции помимо размера дефекта, является его локализация. Учитывая это, мы бы хотели подробнее остановиться на нюансах применения лучевого лоскута для замещения дефектов мягких тканей различных локализаций. Наиболее часто в нашем исследовании лучевой лоскут применялся для реконструкции дефектов языка (состояние после гемиглоссэктомии или субтотальной резекции). Данный метод использовался в 21 (31,3 %) случае. Дефект языка часто сочетался с дефектом прилежащих тканей дна полости рта, в связи с чем реконструкция была направлена на восстановление не только формы и объема языка, но и его подвижности относительно окружающих тканей.

Таким образом, реконструкция даже половины языка и тканей дна полости рта позволяет восстановить функции глотания и речи. В данной ситуации выкраивается кожная площадка лоскута прямоугольной формы размерами 9 × 5 см. Для того чтобы наиболее точно восстановить сложную объемную структуру языка, по определенной схеме наносятся линии деэпидермизации. Это позволяет с анатомической точностью реконструировать следующие отделы: дорзальную, нижнюю поверхность, дно полости рта и корень языка. Нанесение линий деэпидермизации и формирование культи языка *de novo* выполняют после мобилизации лучевого лоскута на сосудистой ножке на сохраненном кровотоке. Пример замещения дефектов языка при раке языка представлен на рис. 2. С нашей точки зрения, данный подход обеспечивает наилучшее восстановление качества речи, но необходим поиск объективных критериев функции глотания и речи и сопоставления результатов при использовании других методов реконструкции.

Для реконструкции дефектов слизистой оболочки и мягких тканей щеки существует большой выбор пластического материала. Тем не менее в случае значительного по распространенности дефекта, занимающего большую часть щеки, особенно если он сочетается с дефектом окружающих анатомических областей или кожи щеки, методом выбора является использование лучевого лоскута (16 (23,9 %) случаев). В ходе замещения комбинированного дефекта щеки при максимально открытом рте с помощью роторасширителя первоначально проводили адаптацию проксимальной части лоскута к краям дефекта слизистой, а затем, после деэпидермизации соответствующих формы и размера в верхнем углу раны, — адаптацию дистальной части лоскута к краям дефекта кожи. Данные манипуляции были необходимы для предотвращения в последующем тризма вследствие фиброзирования как в самом лоскуте, так и в окружающих тканях.

Использование для реконструкции сочетанных дефектов боковой стенки ротоглотки и корня языка (5 (7,5 %) случаев) пластичного, тонкого лучевого лоскута с хорошей адаптацией к окружающим тканям позволяет с наибольшей точностью заместить дефект слизистой оболочки и мягких тканей как по площади, так и по объему, и в наибольшей степени сохранить функции глотания, дыхания и речи.

При удалении опухолей кожи средней зоны лица, верхней и нижней губ для реконструкции дефекта с успехом применяются кожно-жировые лоскуты из окружающих областей, но в случае тотального дефекта губы или значительного по протяженности дефекта кожи возможности регионарных лоскутов ограничены. В таких ситуациях лучевой лоскут дает возможность заместить нестандартные дефекты кожи

и мягких тканей, а также комбинированные дефекты кожи и слизистой оболочки (5 (7,5 %) случаев). Точное восстановление объема нижней/верхней губы с помощью лучевого лоскута позволяет наилучшим образом добиться смыкания губ, приема жидкой пищи без ее подтекания и избежать несостоятельности при смыкании губ.

Применение лучевого лоскута позволяет заместить такие сложные пространственные дефекты с герметизацией вышеуказанной пазухи, как ограниченные дефекты альвеолярного отростка верхней челюсти и окружающих тканей (твердое и мягкое небо, ретромолярная область, щека) даже при вскрытии верхнечелюстной пазухи (3 (4,5 %) случая). Это дает возможность не использовать съемный протез на верхнюю челюсть, не нарушает прием пищи и речеобразование.

При значительном дефекте гортаноглотки применение лучевого лоскута (в 5 (7,5 %) случаев) способствовало восстановлению ее непрерывности, а следовательно, и пассажа пищевого комка (табл. 2).

Таблица 2. Локализация дефектов у больных с опухолями головы и шеи, замещенных лучевым лоскутом (n = 67)

Table 2. Location of defects in patients with head and neck tumors repaired using radial flaps (n = 67)

Локализация Location	Число пациентов, абс. (%) Number of patients, abs. (%)
Язык Tongue	21 (31,3)
Щека Cheek	16 (23,9)
Дно полости рта Oral floor	9 (13,4)
Ротоглотка Oropharynx	5 (7,5)
Средняя зона лица Middle face	5 (7,5)
Гортаноглотка Hypopharynx	5 (7,5)
Верхняя/нижняя губа Upper/lower lip	3 (4,5)
Альвеолярный отросток верхней/нижней челюсти Alveolar process of the maxilla/mandibula	3 (4,5)

После адаптации лучевого лоскута к краям дефекта сосудистая ножка лоскута проводилась в подкожном тоннеле (или за телом нижней челюсти при замещении дефектов мягких тканей полости рта) на шею. Анастомозы артерии и вены лоскута осуществлялись с заранее выделенными сосудами на шее. Обычно использовались лицевые артерия и вена (62 (92,5 %) случая). В силу анатомических особенностей в 3 (4,5 %) случаях

применялась общая сонная, в 1 (1,5 %) — язычная и в 1 (1,5 %) — верхняя щитовидная артерии.

В своей работе во всех случаях мы использовали только 1 венозный анастомоз — v. cephalica лоскута и лицевой вены. Лишь у 2 (2,9 %) пациентов для венозного анастомозирования применялась внутренняя яремная вена. В связи с адекватным кровоснабжением лоскута и венозным оттоком коммитантные вены (vv. comitantes) не использовались.

Лучевой лоскут характеризуется высокой степенью надежности, что подтвердило наше исследование: только у 3 (4,5 %) пациентов возникли осложнения в виде полного некроза лоскута (2 (2,9 %) случая) или некроза кожной площадки (1 (1,5 %) случай), обусловленные нарушением венозного оттока или развитием гематомы. В 2 случаях образовавшийся дефект был замещен регионарным лоскутом, еще в 1 случае отмечено заживление раны в полости рта вторичным натяжением.

Учитывая, что основной контингент пациентов — больные с опухолевой патологией слизистой оболочки полости рта, нам показалось важным оценить сроки реабилитации (восстановление глотания и дыхания) и выписки из стационара. Средний срок удаления носопищеводного зонда и восстановления глотания без поперхивания составил 12,2 дня, выписки из стационара — 13,5 дня. Таким образом, несмотря на распространенность опухолевого процесса и большой объем оперативного вмешательства, предшествующее лечение у некоторых больных, применение лучевого лоскута для реконструкции дефекта мягких тканей полости рта характеризуется небольшим количеством осложнений и коротким реабилитационным периодом.

В связи с многообразной локализацией опухолевых процессов, после удаления которых для реконструкции дефекта применялся лучевой лоскут, оценка онкологических результатов лечения является трудноосуществимой задачей. Поскольку в основном в исследовании приняли участие больные с опухолями полости рта и ротоглотки (53 пациента), мы решили проанализировать показатели выживаемости этой категории. При наблюдении в сроки от 2 до 7 лет прогрессирование заболевания выявлено у 14 (26,4 %) больных: у 8 из них возник рецидив первичной опухоли, у 6 — регионарные метастазы.

Заключение

Таким образом, лучевой лоскут — надежный многофункциональный пластический материал, применяемый для реконструкции сложных комбинированных, в том числе пространственных дефектов у пациентов с опухолями органов головы и шеи. В некоторых клинических ситуациях его использование является методом выбора с точки зрения качества жизни пациента. Применение лучевого лоскута для реконструкции дефектов языка позволяет достичь хороших функциональных результатов.

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

1. Warnakulasuriya S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. *Oral Oncol* 2009;45(4–5):309–16. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2008.06.002.
2. Amin A.A., Sakkary A.A., Khalil M.A. et al. The submental flap for oral cavity reconstruction: extended indications and technical refinements. *Head Neck Oncol* 2011;3:51–7. DOI: 10.1186/1758-3284-3-51.
3. Kim H.S., Chung C.H., Chang Y.J. Free flap reconstruction in recurrent head and neck cancer: a retrospective review of 124 cases. *Arch Craniofac Surg* 2020;21(1):27–34. DOI: 10.7181/acfs.2019.00738.
4. Safdar J., Liu Fa-Yu, Moosa Y. et al. Submental versus platysma flap for the reconstruction of complex facial defects following resection of head and neck tumors. *Pak J Med Sci* 2014;30(4):739–47. DOI: 10.12669/pjms.304.5177.
5. Neligan P.C., Wei F.C. Microsurgical reconstruction of the head and neck. QMP, St. Louis, Missouri, 2010.
6. Niu Z., Chen Y., Li Y. et al. Comparison of donor site morbidity between anterolateral thigh and radial forearm free flaps for head and neck reconstruction: a systematic review and meta-analysis. *J Craniofac Surg* 2021;32(5):1706–11. DOI: 10.1097/SCS.00000000000007381.
7. Wu C.C., Lin P.Y., Chew K.Y. et al. Free tissue transfers in head and neck reconstruction: complications, outcomes and strategies for management of flap failure. Analysis of 2019 in single institute. *Microsurgery* 2014;34(5):338–44. DOI: 10.1002/micr.22212.
8. Zhang C., Sun J., Xu I. et al. microsurgical free flap reconstructions of the head and neck regions: Shanghai experience of 34 years and 4640 flaps. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2015;44(6):675–84. DOI: 10.1016/j.ijom.2015.02.017.
9. Brown M.T., Couch M.E., Huchton D.M. Assessment of donor site functional morbidity from radial forearm fasciocutaneous free flap harvest. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;125(12):1371–4. DOI: 10.1001/archotol.125.12.1371.
10. Kroll S.S., Evans G.R., Goldberg D. et al. A comparison of resource costs for head and reconstruction with free and pectoralis major flap. *Plast Reconstr Surg* 1997;99(5):1282–6. DOI: 10.1097/00006534-199704001-00011.
11. Demircan F., Wei F.C., Lutz B.S. et al. Reliability of the venae comitantes in venous drainage of the free radial forearm flap. *Plast Reconstr Surg* 1998;102(5):1544–8. DOI: 10.1097/00006534-199810000-00030.
12. Muhlbauer W., Olbrisch R.R., Herndl E., Stock W. Die Behandlung der Halskontraktur nach Verbrennung mit dem freien Unterarmklappen. *Chirurg* 1981;52:635.
13. Muhlbauer W., Herndl E., Stock W. The forearm flap. *Plast Reconstr Surg* 1982;70(3):336–44. DOI: 10.1097/00006534-198209000-00007.
14. Soutar D.S., McGregor I.A. The radial forearm flap for intraoral reconstruction: the experience of 60 consecutive cases. *Plast Reconstr Surg* 1986;78(1):1–8. DOI: 10.1097/00006534-198607000-00001.
15. Soutar D.S., Widdowson W.P. Immediate reconstruction of the mandible using a vascularized segment of the radius. *Head Neck Surg* 1986;8(4):232–46. DOI: 10.1002/hed.2890080403.
16. Cheng B.S. Free forearm flap transplantation in repair and reconstruction of tongue defects. *Chung Hua Kou Chiang Tsa Chih* 1983;18:39.
17. Hatoko M., Harashina T., Inoue T. et al. Reconstruction of palate with radial forearm flap: a report of 3 cases. *Br J Plast Surg* 1990;43(3):350–4. DOI: 10.1016/0007-1226(90)90087-g.
18. Varvares M.A., Cheney M.L., Gliklish R.E. et al. Use of the radial forearm fasciocutaneous free flap and Montgomery salivary bypass tube for pharyngoesophageal reconstruction. *Head Neck* 2000;22(5):463–8. DOI: 10.1002/1097-0347(200008)22:5<463::aid-hed4>3.0.co;2-s.
19. Tsue T.T., Desyatnikova S.S., Deleyannis F.W. et al. Comparison of cost and function in reconstruction of the posterior oral cavity and oropharynx. Free vs pedicled soft tissue transfer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;123(7):731–7. DOI: 10.1001/archotol.1997.01900070075012.
20. Tarsitano A., Vietti M.V., Cipriani R. et al. Functional results of microvascular reconstruction after hemiglossectomy: free anterolateral thigh flap versus free forearm flap. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2013;33(6):374–9.
21. Paydarfar J.A., Patel U.A. Submental island pedicled flap vs radial forearm free flap for oral reconstruction. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2011;137(1):82–7. DOI: 10.1001/archoto.2010.204.
22. Ramkumar A. Submental artery island flap in patients who received prior neck irradiation. *Indian J Surg* 2015;6(3):218–22. DOI: 10.1007/s13193-015-0400-5.
23. Schonauer F., Di Martino A., Nele G. et al. Submental flap as an alternative to microsurgical flap in intraoral post-oncological reconstruction in the elderly. *Int J Surg* 2016;5(Suppl. 1):1–6. DOI: 10.1016/j.ijsu.2016.05.051.
24. Schusterman M.A., Kroll S.S., Weber R.S. et al. Intraoral soft tissue reconstruction after cancer ablation: a comparison of the pectoralis major flap and the free radial forearm flap. *Am J Surg* 1991;162(4):397–9.
25. Cordeiro P.G., Hidalgo D.A. Soft tissue coverage of mandibular reconstruction plates. *Head Neck* 1994;16(2):112–5. DOI: 10.1002/hed.2880160203.
26. Smeele L.E., Goldstein D., Tsai V. et al. Morbidity and cost differences between free flap reconstruction and pedicled flap reconstruction in oral and oropharyngeal cancer: matched control study. *J Otolaryngol* 2006;35(2):102–7. DOI: 10.2310/7070.2005.5001.
27. O'Neill J.P., Shine N., Eadie P.A. et al. Free tissue transfer versus pedicled flap reconstruction of head and neck malignancy defects. *Ir J Med Sci* 2010 Sep;179(3):337–43. DOI: 10.1007/s11845-010-0468-4.
28. Su W.F., Hsia Y.J., Chang Y.C. et al. Functional comparison after reconstruction with a radial forearm free flap or a pectoralis major flap for cancer of the tongue. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;128(3):412–8. DOI: 10.1067/mhn.2003.38.
29. McCormack L.J., Cauldwell E.W., Anson B.J. Brachial and antebrachial arterial patterns. A study on 750 extremities. *Surg Gynecol Obstet* 1953;96(1):43–54.
30. Bardsley A.F., Soutar D.S., Elliot D., Batchelor A.G. Reducing morbidity in the radial forearm flap donor site. *Plast Reconstr Surg* 1990;86(2):287–92.
31. Boorman J.G., Brown J.A., Sykes P.J. Morbidity in the forearm flap donor arm. *Br J Plast Surg* 1987;40(2):207–12. DOI: 10.1016/0007-1226(87)90197-4.
32. Soutar D.S., Tanner S.B. The radial forearm flap in the management of soft tissue injuries of the hand. *Br J Plast Surg* 1984;37(1):18–26. DOI: 10.1016/0007-1226(84)90035-3.
33. Timmons M.J., Missotten F.E.M., Poole M.D., Davies D.M. Complications of radial forearm flap donor sites. *Br J Plast Surg* 1986;39(2):176–8. DOI: 10.1016/0007-1226(86)90078-0.

Вклад авторов

М.А. Кропотов: разработка концепции исследования, проведение исследовательской работы;

В.А. Соболевский: научное редактирование статьи;

Л.П. Яковлева: обзор литературы по теме статьи, экспертный анализ научной работы;

А.В. Ходос: сбор и обработка данных, анализ статистических данных;

О.А. Саприна: сбор и структурирование клинического материала, участие в исследовательской группе;

Д.А. Сафаров: написание текста статьи, подготовка иллюстративного материала.

Authors' contributions

M.A. Kropotov: developing the research and concept desing, conducting research work;

V.A. Sobolevsky: scientific editing of the article;

L.P. Yakovleva: reviewing publications on the article's theme, expert analysis of scientific work;

A.V. Khodos: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, analysis of statistical data;

O.A. Saprina: collection and structuring of clinical material, participation in a research group;

D.A. Safarov: article writing, preparation of illustrative material.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.А. Кропотов / M.A. Kropotov: <https://orcid.org/0000-0002-9132-3416>

В.А. Соболевский / V.A. Sobolevsky: <https://orcid.org/0000-0003-3668-0741>

Л.П. Яковлева / L.P. Yakovleva: <https://orcid.org/0000-0002-7356-8321>

А.В. Ходос / A.V. Khodos: <https://orcid.org/0000-0001-5706-912X>

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

Д.А. Сафаров / D.A. Safarov: <https://orcid.org/0000-0003-2793-5597>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Все пациенты дали письменное информированное согласие на публикацию результатов и своих данных.

Compliance with patient rights. All patients signed a written informed agreement for publication results and personal information.

Статья поступила: 04.10.2021. **Принята к публикации:** 18.11.2021.

Article submitted: 04.10.2021. **Accepted for publication:** 18.11.2021.

DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-4-29-34



Анализ результатов хирургического лечения и химиолучевой терапии с оценкой прогностических факторов при местно-распространенном раке гортани

З.А.-Г. Раджабова, М.А. Котов, М.М. Гиршович, О.И. Пономарева, Е.В. Костромина, В.В. Клименко, А.С. Митрофанов, М.А. Раджабова, Е.В. Левченко

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

Контакты: Замира Ахмед-Гаджиевна Раджабова radzam@mail.ru

Цель исследования – проанализировать результаты лечения и оценить прогностические факторы общей и безрецидивной выживаемости пациентов с местно-распространенным раком гортани, получавших хирургическое лечение и дистанционную лучевую терапию в сочетании с химиотерапией.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включены пациенты с местно-распространенным раком гортани, получавшие лечение в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России в период с 2009 по 2018 г. Больные, включенные в исследование, были разделены на 2 равные группы (по 74 пациента) в зависимости от характера лечения: хирургического вмешательства с послеоперационной дистанционной лучевой терапией и химиотерапией (1-я группа) и дистанционной лучевой терапией с одновременной химиотерапией и последующим хирургическим лечением в случае неполного ответа на лечение или прогрессирования заболевания (2-я группа). Конечными точками исследования выступили общая и безрецидивная выживаемость.

Результаты. В исследовании участвовали 148 пациентов (по 74 пациента в каждой группе). Медиана общей выживаемости в 1-й группе составила 45 мес, во 2-й – 44,6 мес, 5-летняя общая выживаемость – 39,3 (95 % доверительный интервал (ДИ) 26,1–59,2) и 59,2 % (95 % ДИ 45,3–77,2) соответственно, 5-летняя безрецидивная выживаемость – 36,8 (95 % ДИ 25,1–53,8) и 53,9 % (95 % ДИ 40,7–71,4) соответственно.

Заключение. Достоверных различий в показателях общей и безрецидивной выживаемости в 1-й и 2-й группах получено не было. Метастатическое поражение лимфатических узлов шеи (N2–3), инвазия в хрящи гортани, цитовидную железу и распространение опухоли на гортаноглотку статистически значимо связаны с меньшими показателями общей и безрецидивной выживаемости.

Ключевые слова: рак гортани, химиолучевая терапия, хирургия, выживаемость

Для цитирования: Раджабова З.А.-Г., Котов М.А., Гиршович М.М. и др. Анализ результатов хирургического лечения и химиолучевой терапии с оценкой прогностических факторов при местно-распространенном раке гортани. Опухоли головы и шеи 2020;11(4):29–34. DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-4-29-34.

Analysis results of surgical treatment and chemoradiotherapy with assessment of prognostic factors in locally advanced laryngeal cancer

Z. A.-G. Radzhabova, M.A. Kotov, M.M. Girshovich, O.I. Ponomareva, E.V. Kostromina, M.A. Radzhabova, A.S. Mitrofanov, V.V. Klimenko, E.V. Levchenko

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

Contacts: Zamira Akhmed-Gadzhievna Radzhabova radzam@mail.ru

The study objective – to analyze the treatment results and prognostic factors of survival in patients with locally advanced laryngeal cancer who received surgical treatment and chemoradiotherapy.

Materials and methods. The retrospective study included patients with locally advanced laryngeal cancer treated at the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia in the period from 2009 to 2018. The patients included in the study were divided into 2 equal groups (74 patients were included in each group) depending of treatment: surgery with postoperative radiation therapy combined with chemotherapy (Group 1) and concurrent chemoradiation therapy and subsequent surgical treatment in case of incomplete response to treatment or disease progression (Group 2). The endpoints of the study were general and relapse-free survival.

Results. One hundred and forty-eight patients were included in the study: 74 patients in Group 1 and 74 patients in the Group 2. The median overall survival in the surgical treatment group was 45 months, in the chemoradiotherapy group – 44.6 months, and the overall 5-year survival for the Group 1 and the Group 2 were 39.3 (95 % confidence interval (CI) 26.1–59.2), and 59.2 % (95 % CI 45.3–77.2), respectively. The relapse-free 5-year survival rate for the surgical treatment group and the chemoradiotherapy group was 36.8 (95 % CI 25.1–53.8), and 53.9 % (95 % CI 40.7–71.4), respectively.

Conclusion. There were no significant differences in overall and relapse-free survival. Metastatic lesion of the neck lymph nodes (N2–3), invasion of laryngeal cartilage, invasion of the thyroid gland and the spread of the tumor to the larynx are statistically significantly associated with lower overall and relapse-free survival.

Key words: laryngeal cancer, chemoradiation, surgery, survival

For citation: Radzhabova Z.A.-G., Kotov M.A., Girshovich M.M. et al. Analysis results of surgical treatment and chemoradiotherapy with assessment of prognostic factors in locally advanced laryngeal cancer. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2021;11(4):29–34. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-4-29-34.

Введение

Рак гортани и гортаноглотки чаще встречается у мужчин в возрасте около 55 лет. Исключение составляют опухоли, расположенные позади перстневидного хряща [1]. По данным Минздрава России, в Российской Федерации заболеваемость раком гортаноглотки в 2015 г. составила 6,87 случая на 100 тыс. мужчин и 0,95 случая на 100 тыс. женщин [2].

Лечение пациентов с карциномой гортани зачастую представляет сложность, поскольку они обычно обращаются за помощью поздно, когда опухолевый процесс сильно распространился, имеют низкий соматический статус, тяжелые сопутствующие заболевания, злоупотребление алкоголем в анамнезе и проблемы с питанием. В течение последних 3 десятилетий лечение данной категории пациентов включает 3 метода: хирургическое вмешательство, химиотерапию (ХТ) и лучевую терапию (ЛТ). За это время они не претерпели значительных изменений, менялись только сроки проведения терапии и показания к ее применению. Однако эти методы лечения были уточнены. Стали использовать малоинвазивную хирургию, модификации в доставке излучения (ЛТ с модуляцией интенсивности (intensity-modulated radiotherapy, IMRT)), а также учитывать разницу в фракционировании и время проведения ХТ (индукционная, одновременная и/или адьювантная). В результате было достигнуто незначительное улучшение показателей выживаемости пациентов с распространенными формами заболевания [3].

В настоящее время варианты терапии для пациентов с диагностированным раком гортани и гортаноглотки, ранее не получавших лечения, включают:

- хирургическое лечение первичной опухоли и метастазов в лимфатических узлах шеи;
- ЛТ в самостоятельном режиме;

- системное лечение: ХТ и иммунотерапию;
- мультимодальные подходы с использованием хирургического вмешательства, ЛТ и системного лечения;
- паллиативную помощь пациентам, не подлежащим лечению, или тем, у кого выявлены отдаленные метастазы.

На сегодняшний день опубликованы данные нескольких рандомизированных исследований общепринятых терапевтических подходов, в которых сравниваются хирургический и нехирургический методы лечения рака гортани и гортаноглотки [4, 5]. В большинстве научных работ анализируются подходы к ХТ и химиолучевой терапии (ХЛТ), но упускаются из виду хирургические возможности. Исследования же хирургических методов ограничиваются описанием клинических случаев.

Многие исследования эффективности ХТ и ЛТ включают пациентов с опухолями различных первичных локализаций, но больные с карциномой гортани и гортаноглотки составляют меньшинство исследуемой группы. Следовательно, выбор наилучшего лечения пациентов с раком гортаноглотки в каждом случае зависит от личного опыта врача-онколога, а также методов, используемых мультидисциплинарной командой специалистов по опухолям головы и шеи, которые вовлечены в терапевтический процесс. К сожалению, на сегодняшний день доказательная медицина не продвинулась далее базовых стандартных методов лечения, и решить проблему поиска лучшего варианта терапии больных с данной патологией пока не удалось. Мы провели ретроспективное исследование для оценки общей (ОВ) и безрецидивной (БРВ) выживаемости пациентов с местно-распространенным раком гортаноглотки, получавших хирургическое лечение и дистанционную ЛТ в сочетании с ХТ, а также прогностических факторов, влияющих на показатели ОВ.

Материалы и методы

В ретроспективное исследование включены 148 пациентов с местно-распространенным раком гортани, получавших лечение в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России в период с 2010 по 2018 г. Стадирование выполнялось согласно классификации Tumors, Nodus and Metastasis (TNM) 7-го пересмотра, разработанной и принятой Американским объединенным комитетом по исследованию рака (American Joint Committee on Cancer), на основании следующих диагностических методов: магнитно-резонансной томографии мягких тканей шеи с внутривенным контрастированием, компьютерной томографии органов грудной и брюшной полостей с внутривенным контрастированием, фиброэзофагогастро- и фиброларинготрахеоскопии.

Пациенты, включенные в исследование, были разделены на 2 равные группы (в каждую группу включены 74 пациента) в зависимости от характера лечения: хирургического вмешательства с послеоперационной дистанционной ЛТ в сочетании с ХТ (1-я группа) и дистанционной ЛТ с одновременной ХТ и последующим хирургическим лечением в случае неполного ответа на лечение или прогрессирования заболевания (2-я группа). Характеристика групп пациентов в зависимости от стадии заболевания по классификации TNM 7-го пересмотра представлена в табл. 1.

Хирургическое лечение заключалось в удалении первичной опухоли гортани и пораженных лимфатических узлов. Ларингэктомия выполнялась при распространении опухолевого процесса в пределах гортани. В случае его выхода за ее пределы и распространения на гортаноглотку проводили ларингофарингэктомию.

Дистанционная конформная ЛТ на зоны опухоли гортани и метастатически пораженных лимфатических узлов выполнялась с помощью линейного ускорителя Novalis (суммарная очаговая доза (СОД) 66–70 Гр) и на зоны субклинического поражения и клинически негативных регионарных лимфатических узлов (СОД 50 Гр, разовая очаговая доза 2 Гр 5 дней в неделю). Лекарственная противоопухолевая терапия включала назначение цисплатина в дозе 75 мг/м² или карбоплатина в дозе AUC 5 внутривенно в течение 1-го дня и 5-фторурацила в течение 96-часовой непрерывной внутривенной инфузии.

Статистический анализ выполнен с помощью программного продукта SPSS Statistics версии 24.0 для Microsoft Windows (SPSS inc., Чикаго, Иллинойс, США). Конечными точками исследования были ОВ и БРВ. Для оценки функций и медиан выживаемости использовался метод Каплана–Мейера, а для сравнения кривых выживаемости — логранговый тест. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Таблица 1. Характеристика пациентов в зависимости от стадии заболевания по классификации TNM 7-го пересмотра

Table 1. Characteristics of patients depending on the stage of the disease according to the classification of Tumor, Nodus and Metastasis (TNM) of the 7th revision

Показатель Parameter	1-я группа, абс. (%) Group 1, abs. (%)	2-я группа, абс. (%) Group 1, abs. (%)	<i>p</i>
Т-стадия T-stage:			
T2	14 (18,9)	22 (29,7)	<0,0001
T3	37 (50,0)	39 (52,7)	
T4	23 (31,1)	13 (17,6)	
Наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах: Regional lymph node metastasis:			0,4198
cN0	40 (54,0)	42 (56,7)	
cN1	19 (25,7)	14 (18,9)	
cN2	15 (20,3)	17 (23,0)	
cN3	0 (0)	1 (1,4)	

Для анализа ассоциации потенциальных предикторов с ОВ и БРВ применяли модель пропорциональных рисков Кокса с оценкой отношения рисков и указанием соответствующих 95 % ДИ. Ассоциацию считали статистически значимой при $p < 0,05$.

Результаты

Проанализированы результаты терапии 148 пациентов. В качестве 1-го этапа лечения 74 больным выполнено хирургическое вмешательство с последующей дистанционной ЛТ и ХТ, а 74 пациентам — дистанционная ЛТ в сочетании с ХТ. Демографические и клинические характеристики пациентов с раком гортаноглотки представлены в табл. 2.

В ходе исследования выявлено, что показатели общей ОВ в 1-й и 2-й группах достоверно не различаются ($p = 0,1076$), а БРВ была выше во 2-й группе ($p = 0,035$). Медиана ОВ в 1-й группе составила 45 мес, во 2-й — 44,6 мес, 5-летняя ОВ — 39,3 (95 % ДИ 26,1–59,2) и 59,2 % (95 % ДИ 45,3–77,2) соответственно.

Медиана БРВ в 1-й группе составила 25,3 мес, во 2-й — 32,4 мес, а показатели 5-летней ОВ — 36,8 (95 % ДИ 25,1–53,8) и 53,9 % (95 % ДИ 40,7–71,4) соответственно.

Также следует отметить, что у 2 (2,8 %) пациентов группы хирургического лечения и у 1 (1,4 %) группы химиолучевой терапии возникли отдаленные метастазы за период наблюдения.

В табл. 3 представлены результаты анализа предикторов риска смерти и прогрессирования заболевания пациентов с местно-распространенным раком гортани.

Установлено, что такие показатели, как наличие клинических признаков метастатического поражения лимфатических узлов шеи (сN2–3), инвазия опухоли

Таблица 2. Демографические и клинические характеристики пациентов с местно-распространенным раком гортани

Table 2. Demographic and clinical characteristics of patients with laryngeal cancer

Показатель Parameter	1-я группа, абс. (%) Group 1, abs. (%)	2-я группа, абс. (%) Group 2, abs. (%)	<i>p</i>
Возраст, лет Age, years	62,0 (58,0–67,0)	65,0 (58,8–70,0)	0,0015
Мужской пол Male gender	68 (91,9)	67 (90,5)	0,6426
Курение Smoking	56 (75,7)	59 (79,7)	0,8013
Курение, пачко-лет Smoking, pack-years	10,0 (3,2–30,0)	25,2 (18,0)	0,0152
Употребление алкоголя Alcohol consumption	26 (35,1)	30 (40,5)	0,0925
Распространение: Tumor spread:			
в хрящи гортани laryngeal cartilages	38 (52,1)	6 (8,1)	<0,0001
в щитовидную железу thyroid gland	11 (15,1)	4 (5,4)	0,0081
на гортань larynx	25 (34,2)	21 (28,4)	0,2337
на мягкие ткани шеи soft tissues of the neck	22 (30,1)	5 (6,75)	0,0014
на шейный отдел пищевода cervical esophagus	10 (19,2)	4 (5,4)	0,0113

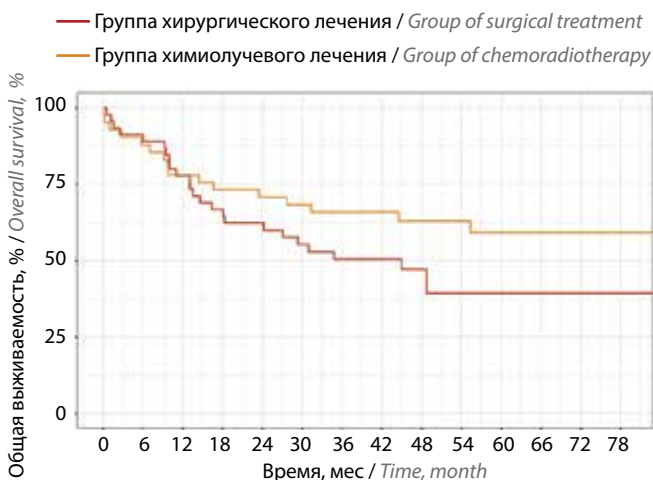


Рис. 1. Общая выживаемость пациентов с местно-распространенным раком гортани

Fig. 1. Overall survival of patients with with locally advanced laryngeal cancer

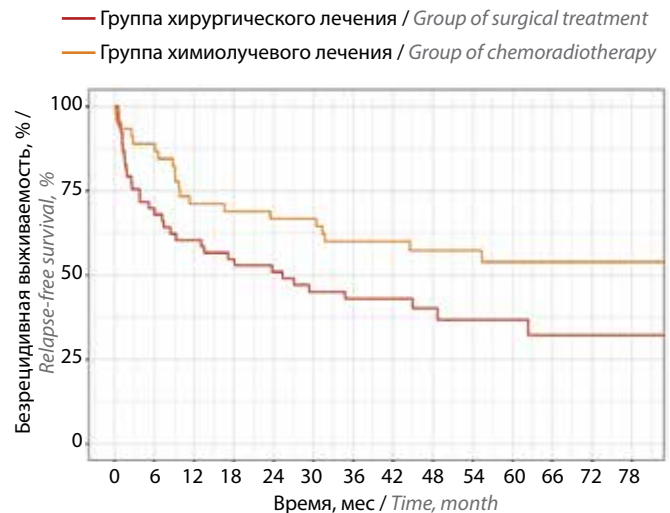


Рис. 2. Безрецидивная выживаемость пациентов с раком гортани

Fig. 2. Relapse-free survival of patients with locally advanced laryngeal cancer

в хрящи гортани, щитовидную железу и распространенные опухоли на гортаноглотку статистически значимо связаны с меньшими показателями ОВ и БРВ.

Обсуждение

Результаты нашего исследования показали отсутствие достоверных различий показателей ОВ пациентов, получавших хирургическое лечение и дистанционную ЛТ в сочетании с ХТ. S. Kim и соавт. в своем ретроспективном исследовании [6] сравнили показатели 5-летней ОВ больных, которым выполняли только ЛТ, хирургическое вмешательство с ЛТ и ХЛТ. Они составили 15,7; 46,8 и 43,0 % соответственно.

Согласно результатам исследований ряда авторов [7, 8], при выборе органосохраняющих методов лечения показатели ОВ не снижаются, а показатели БРВ повышаются. Возможно, данное обстоятельство связано с тем, что опухоли гортаноглотки редко характеризуются инвазией в хрящи гортани. Это сказывается на ответе на проводимую ЛТ и локорегионарном контроле над заболеванием [9]. Также лучшие показатели БРВ в группе ХЛТ могут быть связаны с тем, что опухоли гортаноглотки имеют тенденцию к сосудистой и лимфоваскулярной инвазии [10] и склонны к отдаленному метастазированию. Таким образом, индукционная ХТ может воздействовать на отдаленные метастазы, что также подтверждается результатами ряда исследований [4, 5].

Принимая во внимание смену парадигмы в лечении рака гортани и гортаноглотки в пользу ХЛТ, следует отметить, что наблюдение за пациентами с поздними лучевыми реакциями (отеком и фиброзом) представляет собой сложную задачу. «Операция спасения» после ХЛТ редко может быть предложена больному, поскольку она будет связана с высоким риском возникновения осложнений и худшим заживлением раны.

Таблица 3. Результаты анализа предикторов общей и безрецидивной выживаемости пациентов с местно-распространенным раком гортани
Table 3. Predictors of overall and relapse-free survival in patients with locally advanced laryngeal cancer

Показатель Parameter	Общая выживаемость Overall survival		Безрецидивная выживаемость Relapse-free survival	
	ОР (95 % ДИ) HR (CI 95 %)	<i>p</i>	ОР (95 % ДИ) HR (CI 95 %)	<i>p</i>
Мужской пол Male gender	2,83 (0,68–11,71)	0,1519	1,63 (0,59–4,53)	0,3451
Т-стадия: T-stage:				
2	2,42 (0,56–10,45)	0,2374	2,27 (0,69–7,42)	0,1768
3	1,55 (0,37–6,46)	0,5484	1,46 (0,47–4,59)	0,5152
4	2,80 (0,65–12,05)	0,1676	2,44 (0,75–7,94)	0,1396
Наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах: Regional lymph node metastasis:				
N2	3,13 (1,48–6,62)	0,0029	1,96 (1,02–3,77)	0,0432
N3	3,32 (1,51–7,30)	0,0029	2,23 (1,13–4,43)	0,0216
Наличие отдаленных метастазов: Distant metastasis:				
M1	1,40 (0,10–19,00)	0,8001	1,63 (0,32–8,35)	0,5604
Распространение опухоли: Tumor spread:				
в хрящи гортани laryngeal cartilages	5,04 (2,35–10,81)	<0,0001	3,49 (1,86–6,56)	0,0001
на шейный отдел пищевода cervical esophagus	1,41 (0,60–3,31)	0,4297	1,59 (0,80–3,17)	0,1898
на гортаноглотку on the larynx	1,86 (0,99–3,51)	0,0545	1,76 (1,01–3,07)	0,0450
в щитовидную железу thyroid gland	3,05 (1,16–8,07)	0,0244	3,38 (1,48–7,72)	0,0039
на мягкие ткани soft tissues of the neck	2,00 (0,97–4,11)	0,0596	1,66 (0,89–3,11)	0,1124

Примечание. ОР — отношение рисков; ДИ — доверительный интервал. Полуужирным начертанием выделены статистически значимые различия.

Note. HR — hazard ratio; CI — confidence interval. Statistically significant differences are highlighted in bold.

Часто такие операции требуют высокой квалификации хирурга [11].

Наше исследование имеет ограничения, характерные для ретроспективного дизайна. Также ограничением является преобладание в группе хирургического лечения пациентов с IV стадией заболевания по сравнению с группой химиолучевой терапии (30,4 и 11,5 % соответственно). Это могло оказать влияния на анализ показателей ОВ и БРВ.

Тем не менее, учитывая современные возможности статистической обработки и сравнимость полученных результатов с данными мировой литературы, можно считать их достоверными и клинически применимыми. В то же время необходимы дальнейшие исследования

для определения критериев отбора пациентов для хирургического лечения и ЛТ.

Заключение

Проведение пациентам с местно-распространенным раком гортаноглотки ХЛТ не показало статистически значимых различий в показателях ОВ и БРВ по сравнению с хирургическим лечением. Наличие клинических признаков метастатического поражения лимфатических узлов шеи (N2–3), инвазия опухоли в хрящи гортани, щитовидную железу и распространение на гортаноглотку статистически значимо связаны с худшими показателями ОВ и безрецидивной выживаемости.

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

1. Archibald S., Young J.E., Thoma A. Pharyngo-cervical esophageal reconstruction. Clin Plast Surg 2005;32(3):39–46.
2. Рак гортаноглотки. Клинические рекомендации. Доступно по: http://www.oncology.ru/association/clinicalguidelines/2018/rak_gortanoglotki2018.pdf. [Cancer of the larynx. Clinical recommendations. Available at: http://www.oncology.ru/association/clinical-guidelines/2018/rak_gortanoglotki_pr2018.pdf. (In Russ.)].
3. Gordin E. Neoadjuvant chemotherapy for hypopharyngeal squamous cell carcinoma and personalized medicine in head and neck cancer. Ann Surg Oncol 2018;25(4):848–9. DOI: 10.1245/s10434-017-6258-8.
4. Lefebvre J.L., Chevalier D., Lipinski B. et al. Larynx preservation in pyriform sinus cancer: preliminary results of a European organization for research and treatment of cancer phase III trial. EORTC head and neck cancer cooperative group. J Natl Cancer Inst 1996;88(13):890–9. DOI: 10.1093/jnci/88.13.890.
5. Lefebvre J.L., Andry G., Chevalier D. et al. 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.
6. Kim S., Wu H.G., Heo D.S. et al. Advanced hypopharyngeal carcinoma treatment results according to treatment modalities. Head Neck 2001;23(9):713–7. DOI: 10.1002/hed.1101.
7. Pingree T.F., Davis R.K., Reichman O., Derrick L. Treatment of hypopharyngeal carcinoma: a 10-year review of 1,362 cases. Laryngoscope 1987;97(8 Pt 1):901–4.
8. Sewnaik A., Hoorweg J.J., Knekt P.P. et al. Treatment of hypopharyngeal carcinoma: analysis of nationwide study in the Netherlands over a 10-year period. Clin Otolaryngol 2005;30(1):52–7. DOI: 10.1111/j.1365-2273.2004.00913.x.
9. Castelijns J.A., Golding R.P., Schaik van C. et al. MR findings of cartilage invasion by laryngeal cancer: value in predicting outcome of radiation therapy. Radiology 1990;174(3 Pt 1):669–73. DOI: 10.1148/radiology.174.3.2305047.
10. Koo B.S., Lim Y.C., Lee J.S. et al. Management of contralateral N0 neck in pyriform sinus carcinoma. Laryngoscope 2006;116(7):1268–72. DOI: 10.1097/01.mlg.0000225936.88411.71.
11. Singer S., Danker H., Dietz A. Quality of life before and after total laryngectomy: results of a multicenter prospective cohort study. Head Neck 2014;36(3):359–69. DOI: 10.1002/hed.23305.

Вклад авторов

З.А.-Г. Раджабова, М.А. Котов: получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;

М.М. Гиршович, О.И. Пономарева, Е.В. Костромина, В.В. Клименко: получение данных для анализа;

А.С. Митрофанов, М.А. Раджабова: обзор публикаций по теме статьи;

Е.В. Левченко: научное редактирование, научное консультирование.

Authors' contributions

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

M.M. Girshovich, O.I. Ponomareva, E.V. Kostromina, V.V. Klimenko: obtaining data for analysis;

A.S. Mitrofanov, M.A. Radzhabova: reviewing publications on the article's theme;

E.V. Levchenko: scientific editing of the article, scientific advice.

ORCID авторов / ORCID of authors

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

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

М.М. Гиршович / M.M. Girshovich: <https://orcid.org/0000-0002-7925-9570>

О.И. Пономарева / O.I. Ponomareva: <https://orcid.org/0000-0002-7004-9630>

Е.В. Костромина / E.V. Kostromina: <https://orcid.org/0000-0002-4245-687X>

В.В. Клименко / V.V. Klimenko: <https://orcid.org/0000-0002-8881-3414>

А.С. Митрофанов / A.S. Mitrofanov: <https://orcid.org/0000-0001-7490-4019>

М.А. Раджабова / M.A. Radzhabova: <https://orcid.org/0000-0001-7679-129X>

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights. The patients gave written informed consent to the publication of their data.

Статья поступила: 31.10.2021. **Принята к публикации:** 29.11.2021.

Article submitted: 31.10.2021. **Accepted for publication:** 29.11.2021.

DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-4-35-40



Применение адаптационного тренинга в ближайший послеоперационный период у пациентов с приобретенными дефектами челюстно-лицевой области

Е.В. Кочурова¹, Е.О. Кудасова¹, В.Н. Николенко^{1, 2}, Д.В. Уклонская³, О.И. Панферова¹

¹ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России; Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»; Россия, 119991 Москва, Ленинские горы, 1;

³ЧУЗ «Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина»; Россия, 129128 Москва, ул. Будайская, 2

Контакты: Екатерина Владимировна Кочурова evkochurova@mail.ru

Введение. Хирургическое лечение опухоли челюстно-лицевой области всегда затрагивает значительный объем костных структур челюстей. При этом основным методом стоматологического ортопедического лечения пациентов является протезирование съемным протезом. Чем больше дефект челюстно-лицевой области, тем сильнее отрицательное влияние на пациента съемной конструкции.

Существует тесная взаимосвязь адаптивной способности человека и оральной стереогнозии как анатомо-физиологической подвижности языка и синтетической деятельности коры головного мозга. Одним из вариантов улучшения адаптивности и повышения активности синтетической деятельности коры головного мозга является специальный адаптационный тренинг, включающий артикуляционные упражнения – движения языком. Стимуляция мышц щек и губ способствует не только нормальному произношению/улучшению разборчивости речевого потока, но и адаптирует язык к изменившимся условиям после наложения съемных протезов.

В связи с вышесказанным **цель исследования** – анализ эффективности применения адаптационного тренинга для повышения адаптивности к съемным протезам у пациентов с приобретенными дефектами челюстно-лицевой области.

Материалы и методы. После оперативного лечения, включающего резекцию верхней челюсти и одномоментное замещение дефекта съемным стоматологическим резекционным формирующим протезом верхней челюсти (непосредственно на операционном столе), проведено стоматологическое ортопедическое лечение 39 пациентов. Для выявления параметров синтетической деятельности коры головного мозга была выделена группа клинического контроля ($n = 40$). В зависимости от назначенной адаптационной поддержки пациентов разделили на 2 подгруппы: в 1-й ($n = 18$) использовали модернизированный комплекс адаптационного тренинга, а во 2-й ($n = 21$) осуществляли стандартное наблюдение за пациентом. Стереогностическое тестирование и определение адаптивной способности до лечения проводили через 7/14 дней и 1/3 мес после наложения резекционного протеза.

Результаты. Адаптационная поддержка пациентов 1-й подгруппы (33,3 %) представлена 1-м вариантом адаптационного тренинга. Повторное стереогностическое тестирование, проведенное через 7 дней после операции, показало снижение адаптивного уровня у всех больных. Во 2-й подгруппе результаты стереогностического тестирования, выполненного через 14 дней после хирургического вмешательства, остались неизменными. Еще спустя 14 дней (через 1 мес после наложения резекционного протеза) в 1-й подгруппе референтные значения теста наблюдались в 2,5 % случаев. Пациентов с высокими и умеренными тестовыми значениями стало в 1,3 раза больше. Также в 3 раза снизилось количество больных с низкими показателями. Через 3 мес после наложения резекционного протеза результаты тестирования в 1-й подгруппе приблизились к результатам до оперативного лечения. Низкий уровень адаптивности не был выявлен ни у одного из пациентов 1-й подгруппы.

Обсуждение. Упражнения тренинга не только способствовали мышечной разработке языка, но и стимулировали синтетическую деятельность коры головного мозга. Через 3 мес после наложения резекционного протеза в 1-й подгруппе результаты стереогностического тестирования приблизились к дооперационному уровню.

Заключение. Нормализация тонуса мышц ротовой полости путем функциональных тренировок меняет стереогностические способности пациентов. В совокупности это повышает адаптивность больных к съемным протезам. Проведение адаптационной поддержки уменьшает сроки адаптации к новым съемным протезам, что было подтверждено объективным исследованием – стереогностическим тестированием. Влияние на синтетическую деятельность коры головного мозга с помощью упражнений для языка повышает адаптивность к резекционному протезу, улучшает качество жизни пациентов.

Ключевые слова: адаптация, резекционные протезы, стереогнозия, тренинг, сложное челюстно-лицевое протезирование

Для цитирования: Кочурова Е.В., Кудасова Е.О., Николенко В.Н. и др. Применение адаптационного тренинга у пациентов с приобретенными дефектами челюстно-лицевой области в ближайший послеоперационный период. Опухоли головы и шеи 2021;11(4):35–40. DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-4-35-40.

The use of adaptation training in the immediate postoperative period in patients with acquired defects of the maxillofacial region

E.V. Kochurova¹, E.O. Kudasova¹, V.N. Nikolenko^{1, 2}, D.V. Uklonskaya³, O.I. Panferova¹

¹I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of Healthcare of the Russian Federation; Bld. 2, 8, Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

²M. V. Lomonosov Moscow State University; 1 Leninskiye Gory St., Moscow 119991, Russia;

³Private Healthcare Institution "Central Clinical Hospital "RZD-Medicine"; 2 Budayskaya St., Moscow 129128, Russia

Contacts: Ekaterina Vladimirovna Kochurova evkochurova@mail.ru

Introduction. Surgical treatment of tumors in the maxillofacial region is always accompanied by the involvement of a significant amount of bone structures of the jaws. At the same time, the main method of dental orthopedic treatment of patients is prosthetics with a removable prosthesis. The larger the defect in the maxillofacial region, the more pronounced the subjective feeling of the patient's rejection of the removable structure.

There is a close relationship between the adaptive ability of a person and oral stereognosis as the anatomical and physiological mobility of the tongue and the synthetic activity of the cerebral cortex.

One of the options for improving adaptability and increasing the activity of the synthetic activity of the cerebral cortex is a special adaptation training, which includes articulatory movements of the tongue. Stimulation of the muscles of the cheeks and lips with the tongue contributes not only to normal pronunciation/improvement of the intelligibility of the speech stream, but also adapts the tongue to the changed conditions after the imposition of removable prostheses.

In connection with the above data, the **study objective** is to analyze the effectiveness of adaptive training to improve adaptability to removable dentures in patients with acquired defects of the maxillofacial region.

Materials and methods. Dental orthopedic treatment of 39 patients was carried out after surgical treatment, including resection of the upper jaw and simultaneous replacement with a removable dental resection shaping prosthesis of the upper jaw directly on the operating table.

A clinical control group ($n = 40$) was introduced to identify parameters in determining the synthetic activity of the cerebral cortex. Depending on the assigned adaptive support, the patients were divided into 2 subgroups: Subgroup 1 – the modernized adaptation training complex was prescribed ($n = 18$), Subgroup 2 – the standard observation of the patient ($n = 21$).

Stereognostic testing and determination of adaptive capacity before treatment, after 7/14 days and 1/3 month after the placement of a resection prosthesis.

Results. Adaptive support for patients of Subgroup 1 is represented by adaptation training 1 complex (33.3 %). Repeated stereognostic testing 7 days after surgery showed a decrease in adaptive values in all patients. After 14 days, in Subgroup 2, stereognostic testing of patients remained unchanged. Another 14 days (1 month after the placement of a resection prosthesis) in the Subgroup 1 of patients, the reference test values were found in 2.5 % of cases. The number of patients with high and moderate values increased by 1.3 times, and the number of patients with low test values also decreased by 3 times. 3 months after the placement of the resection prosthesis, the test values in Subgroup 1 approached the values before the surgical treatment. None of the patients of Subgroup I had a low level of adaptability.

Discussion. The training exercises contributed not only to the muscular development of the tongue, but also stimulated the synthetic activity of the cerebral cortex. In 3 months after the placement of a resection prosthesis in the 1st subgroup of patients, the values of stereognostic testing approached the preoperative level.

Conclusion. Normalization of the tone of the muscles of the oral cavity through functional training changes the stereognostic abilities of the patient. All this together increases the patient's adaptability to removable dentures. Adaptation support reduced the time of adaptation to new removable dentures, which was confirmed by objective research – stereognostic testing. The influence on the synthetic activity of the cerebral cortex through the exercises of training for the tongue increased the adaptability to the resection prosthesis, changed the quality of life for the better.

Key words: adaptation, resection prostheses, stereognosis, training, complex maxillofacial prosthetics

For citation: Kochurova E. V., Kudasova E. O., Nikolenko V. N. et al. The use of adaptation training in the immediate postoperative period in patients with acquired defects of the maxillofacial region. *Opukholi golovy i shei* = Head and Neck Tumors 2021;11(4):35–40. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-4-35-40.

Введение

Хирургическое лечение опухоли челюстно-лицевой области (ЧЛО) всегда затрагивает значительный объем костных структур челюстей. При этом основным методом стоматологического ортопедического лечения пациентов является протезирование съемным протезом.

Ближайший послеоперационный период является самым сложным психоэмоциональным этапом для пациентов, перенесших оперативное вмешательство по поводу новообразования ЧЛО [1]. Именно в это время происходит резкое снижение основных базовых функций, что затрудняет не только прием пищи, но и социальную активность [2, 3]. Пациент беспомощен, не может быстро вернуться к привычной жизни [4]. Съемный резекционный протез объемный, площадь его соприкосновения со слизистой протезного ложа довольно велика [5]. Удержание протеза в полости рта происходит за счет анатомических ретенционных пунктов.

Чем больше дефект челюстно-лицевой области, тем сильнее неприятие больными съемной конструкции [6]. В период адаптации пациенты приспосабливаются к новым условиям существования. Это касается как приема пищи, речевой коммуникации, так и изменения внешнего вида, отчего напрямую зависит качество жизни и уровень социализации больных [7]. Чаще всего в ближайшее после наложения резекционного протеза время пациенты жалуются на то, что он мешает, раздражает, что языку тесно, сложно найти его нужное положение. К тому же невнятность речи затрудняет общение с окружающими [8].

Существует тесная взаимосвязь адаптивной способности человека и оральной стереогнозии как анатомо-физиологической подвижности языка и синтетической деятельности коры головного мозга [9, 10]. Проблема адаптации к замещающим конструкциям при приобретенных дефектах ЧЛО довольно значима. После операции функции языка снижаются, в связи с чем уменьшается стимуляция подкорковых зон коры головного мозга. Это еще больше ухудшает адаптивность к съемным конструкциям.

Одним из вариантов улучшения адаптивности, повышения активности синтетической деятельности коры головного мозга является специальный адаптационный тренинг (АТ) [10], включающий артикуляционные упражнения (движения языком). Стимуляция языком мышц щек и губ не только способствует нормативному произношению/улучшению разборчивости речевого потока, но и адаптирует язык к изменившимся условиям после наложения съемных протезов [11, 12].

Цель исследования — анализ эффективности применения адаптационного тренинга для повышения адаптивности к съемным протезам у пациентов с приобретенными дефектами ЧЛО.

Материалы и методы

На кафедре ортопедической стоматологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России проведено стоматологическое ортопедическое лечение 39 пациентов (53,8 % мужчин и 46,1 % женщин), которым планировали резекцию верхней челюсти с одномоментным наложением стоматологического резекционного формирующего протеза верхней челюсти непосредственно на операционном столе. Также для выявления референтной синтетической деятельности коры головного мозга была выделена группа клинического контроля, в которую вошли 40 соматически и стоматологически здоровых добровольцев (50 % мужчин и 50 % женщин).

Критерием включения в исследование было наличие опухолевого очага в области верхней челюсти. В качестве хирургического лечения планировалась резекция верхней челюсти. Критерии исключения из исследования: неоперабельный очаг, сформированный приобретенный дефект верхней челюсти, старческий возраст по классификации Всемирной организации здравоохранения (75–90 лет), отягощенный неврологический анамнез, беременность/период лактации.

В исследовании приняли участие пациенты в возрасте от 25 до 74 лет. Резекционные формирующие протезы изготавливали стандартно. Для определения уровня адаптивной способности к ним всем больным проводили стереогностическое тестирование. Измеряли временной промежуток, за который пациенты определяли геометрическую форму диагностических фигурок (патент на изобретение № 2715985). Полученные данные показывали степень адаптационной способности больных. Тестирование выполняли до основного лечения (выявляли начальную адаптивность пациента) [13] и через 7 и 14 дней, а также спустя 1 и 3 мес после наложения резекционного протеза.

В зависимости от назначенной адаптационной поддержки пациентов разделили на 2 подгруппы: в 1-й ($n = 18$) использовали модернизированный комплекс АТ, во 2-й ($n = 21$) — стандартное наблюдение за больными. Модернизированный комплекс АТ включал ряд артикуляционных упражнений, направленных на нормализацию тонуса мышц ротовой полости (патент на изобретение № 2719660), а также предполагал выработку положения языка, необходимого для реализации соматического глотания. Упражнения проводили под визуальным контролем (перед зеркалом) сначала сопряженно, а далее — отраженно. Затем пациенты отрабатывали их самостоятельно.

При низком уровне адаптивной способности пациенты выполняли каждое упражнение 10 мин в течение 9 мес (1-й вариант АТ), при умеренной — 5 мин в течение 6 мес (2-й вариант АТ), при высокой — 2 мин в течение 3 мес (3-й вариант АТ).

План исследования полностью соответствовал положениям Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации последнего пересмотра и был одобрен локальным Комитетом по этике при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (протокол № 10–18 от 05.12.2018).

Результаты

Стереогностическое тестирование в группе клинического контроля показало временной диапазон 11–34 с. Таким образом, были подтверждены референтные значения стереогностического тестирования для выявления порогов синтетической деятельности коры головного мозга [14]. У пациентов, тестируемых до начала лечения, референтный уровень адаптивности отмечен в 72 % случаев, высокий — в 28 % случаев, а умеренный и низкий — не наблюдались (табл. 1)

Таблица 1. Результаты стереогностического тестирования пациентов в зависимости от степени адаптивности в 1-й день лечения

Table 1. Results of stereognostic testing of patients depending on the degree of adaptability on the first day of treatment

Уровень адаптивности Adaptability level	1-я подгруппа, абс. (%) Subgroup 1, abs. (%)	2-я подгруппа, абс. (%) Subgroup 2, abs. (%)
Референтный (0–34 с) Reference (0–34 s)	6 (15,3)	7 (17,9)
Высокий (35–135 с) High (35–135 s)	7 (17,9)	9 (23,0)
Умеренный (136–270 с) Medium (136–270 s)	5 (12,8)	5 (12,8)
Низкий (≥270 с) Low (≥270 s)	—	—

Все уровни адаптивной способности встречались одинаково часто как у мужчин, так и у женщин. Высокие (23 %) и средние (16 %) значения данного показателя чаще наблюдались у женщин. Это было связано с тем, что пациентов женского пола в исследование было включено больше.

Референтные значения адаптивности у пациентов молодого возраста наблюдались в 20,5 % случаев, среднего — в 17,9 % случаев, пожилого — в 10,2 % случаев. Высокий уровень адаптивности отмечен у 7,6 % больных молодого возраста, у 17,9 % больных среднего возраста и 15,3 % больных пожилого возраста. Умеренный уровень адаптивности у молодых пациентов не был выявлен, у пациентов среднего возраста наблюдался в 2,5 % случаев ($n = 1$), у пациентов пожилого возраста — в 7,6 % случаев.

Адаптационная поддержка пациентов 1-й подгруппы в основном включала 1-й вариант АТ (33,3 %). Больным с референтными значениями адаптивной способности также назначали упражнения для более быстрой адаптации в постоперационный период. Второй вари-

ант АТ использовали в 12,8 % случаев. Ни одному из пациентов основной группы 1-й подгруппы не был назначен 3-й вариант АТ.

Повторное стереогностическое тестирование, проведенное через 7 дней после операции, показало снижение адаптивных значений у всех пациентов (табл. 2). Референтных значений не наблюдалось ни у одного больного. Высокая степень адаптивности отмечалась только у пациентов 1-й подгруппы, которые выполняли упражнения АТ (в 5,1 % случаев). Умеренные значения адаптивности встречались как в 1-й (33,4 % случаев), так и во 2-й подгруппе (в 28,2 % случаев). Низкие значения адаптивности наблюдали у 7,8 % больных 1-й подгруппы и у 25,6 % больных 2-й подгруппы.

Через 14 дней результаты стереогностического тестирования пациентов 2-й подгруппы были неизменными, а в 1-й подгруппе увеличилось количество пациентов с высоким и умеренным уровнями адаптивных способностей. В 1-й подгруппе больных с низким уровнем адаптационной способности стало меньше в 3 раза.

Еще через 14 дней (через 1 мес после наложения резекционного протеза) в 1-й подгруппе референтные значения стереогностического тестирования были зарегистрированы у 1 (2,5 %) больного. Пациентов с высоким и умеренным уровнями адаптивной способности стало в 1,3 раза больше, с низким уровнем — в 3 раза меньше.

Через 3 мес после наложения резекционного протеза результаты стереогностического тестирования в 1-й подгруппе приблизились к результатам до оперативного лечения. Низкий уровень адаптивности не был зафиксирован ни у одного пациента 1-й подгруппы. Во 2-й подгруппе референтные значения теста не наблюдались и через 3 мес. В целом в этой подгруппе результаты тестирования были хуже, чем результаты в 1-й подгруппе и до оперативного вмешательства. Пациенты 2-й подгруппы не смогли улучшить адаптивную способность к протезам.

Обсуждение

Упражнения АТ не только способствовали мышечной разработке языка, но и стимулировали синтетическую деятельность коры головного мозга. Пациенты, которые проходили АТ, быстрее адаптировались к протезу, у них скорее восстанавливалась речь. Через 3 мес после наложения резекционного протеза в 1-й подгруппе результаты стереогностического тестирования приблизились к дооперационным показателям.

Существует много методик, направленных на восстановление воспроизведения речевого потока. В основном это различные модернизированные логопедические методики [11, 12]. Значительным недостатком большинства из них является отсутствие дифференциации количества упражнений и времени их проведения в зависимости от степени тяжести адаптивного нарушения. Кроме того, в ранний послеоперационный период

Таблица 2. Результаты повторного стереогностического тестирования

Table 2. Results of repeated stereognostic testing

Уровень адаптивности Adaptability level	Через 7 дней после операции 7 days after surgery		Через 14 дней после операции 14 days after surgery		Через 1 мес после операции 1 month after surgery		Через 3 мес после операции 3 months after surgery	
	1-я под- группа Subgroup 1	2-я под- группа Subgroup 2	1-я под- группа Subgroup 1	2-я под- группа Subgroup 2	1-я под- группа Subgroup 1	2-я под- группа Subgroup 2	1-я под- группа Subgroup 1	2-я под- группа Subgroup 2
Референтный (0–34 с) Reference (0–34 s)	—	—	—	—	2,5	—	10,2	—
Высокий (35–135 с) High (35–135 s)	5,1	—	7,6	—	23,0	5,1	20,5	10,2
Умеренный (136–270 с) Medium (136–270 s)	33,3	28,2	35,8	28,2	15,3	28,2	15,3	23,0
Низкий (≥ 270 с) Low (≥ 270 s)	7,6	25,6	2,5	25,6	—	20,5	—	20,5

пациентам сложно выполнять большой комплекс логопедических упражнений. Адаптационный же тренинг, направленный на стимуляцию синтетической деятельности коры головного мозга, позволяет больным после оперативных вмешательств в ЧЛЮ намного легче адаптироваться к новому протезу.

Заключение

Нормализация тонуса мышц ротовой полости путем функциональных тренировок улучшает работу синтетической

деятельности коры головного мозга у пациента, что повышает стереогностическое восприятие. Все это в совокупности увеличивает адаптивность пациента к съемным протезам. Адаптационная поддержка сокращает сроки адаптации к ним, что подтверждено объективным исследованием — стереогностическим тестированием. Влияние на синтетическую деятельность коры головного мозга посредством упражнений тренинга для языка повышает адаптивность к резекционному протезу и качество жизни больных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ткаченко Г.А., Подвизников С.О., Мудунов А.М., Гусакова Е.В. Психологическая помощь пациентам после ларингэктомии. Опухоли головы и шеи 2020;1(10):101–6. [Tkachenko G.A., Podvaznikov S.O., Mudunov A.M., Gusakova E.V. Psychological assistance to patients after laryngectomy. Opuhkholy golovy i shei = Head and Neck Tumors 2020;1(10):101–6. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2222-1468-2020-10-1-101-106.
2. Nikolenko V.N., Kozlov S.V., Kochurova E.V. The effect of risk factors for a malignant neoplasm in the maxillofacial region on the expression of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in elderly and old patients. Advances in Gerontology 2015;1(5):50–3. DOI: 10.1134/S2079057015010087.
3. Kochurova E.V., Nikolenko V.N. Matrixins in the salivary fluid of patients with tumors of the maxillofacial region during orthopedic rehabilitation with different prosthetic structures. Bull Exp Biol Med 2017;163(5):663–6. DOI: 10.1007/s10517-017-3874-z.
4. Кочурова Е.В., Николенко В.Н. Мониторинг пациентов с новообразованиями челюстно-лицевой области на этапах комплексного лечения. Вопросы онкологии 2017;1(63):90–4. [Kochurova E.V., Nikolenko V.N. Monitoring of patients with neoplasms of the maxillofacial region at the stages of complex treatment. Voprosy onkologii = Oncology issues 2017;1(63):90–4. (In Russ.)]. DOI: 10.37469/0507-3758-2017-63-1-90-94.
5. Арутюнов А.С., Шанидзе З.Л., Царева Е.В., Арутюнов С.Д. Особенности ортопедического лечения пациентов с полным отсутствием зубов и послеоперационными дефектами верхней челюсти онкологического генеза. Стоматология 2018;1(97):54–8. [Arutyunov A.S., Shanidze Z.L., Tsareva E.V., Arutyunov S.D. Features of orthopedic treatment of patients with complete absence of teeth and postoperative defects of the upper jaw of oncological genesis. Stomatologiya = Dentistry 2018;1(97):54–8. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/stomat201897154-58.
6. Арутюнов С.Д. Особенности ортопедического лечения пациентов с полным отсутствием зубов и послеоперационными дефектами верхней челюсти онкологического генеза. Стоматология 2018;97(1):54–8. [Arutyunov S.D. Peculiarities of orthopedic treatment of patients with complete absence of teeth and postoperative defects of the upper jaw of oncological genesis. Stomatologiya = Dentistry 2018;97(1):54–8. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/stomat201897154-58.
7. Vasilieva T., Hein A.M., Vargin A. et al. The effect of polymeric denture modified in low-temperature glow discharge on human oral mucosa: clinical case. Clinical Plasma Medicine 2018;9:1–5. DOI: 10.1016/j.cpme.2017.10.002.
8. Розов П.А., Трезубов В.Н., Герасимов А.Б. и др. Клинический анализ

- ближайших и отдаленных результатов применения имплантационного протезирования «Треfoil» в России. *Стоматология* 2020;99(5):50–7. [Rozov R.A., Trezubov V.N., Gerasimov A.B. et al. Clinical analysis of the immediate and long-term results of the use of Trefoil implantation prosthetics in Russia. *Stomatologiya = Dentistry* 2020;99(5): 50–7. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/stomat2020990515.
9. Путь В.А., Солодкий В.Г., Решетов И.В. и др. Имплантат-протезная реабилитация пациентки с обширным дефектом челюстно-лицевой области. *Стоматология* 2020;99(5):87–91. [Put' V.A., Solodkij V.G., Reshetov I.V. et al. The implant is a prosthetic rehabilitation of a patient with an extensive defect of the maxillofacial region. *Stomatologiya = Dentistry* 2020;99(5):87–91. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/stomat20209905187.
10. Agrawal K.K., Tripathi A., Chand P. et al. A study to evaluate the effect of oral stereognosis in acceptance of fixed prosthesis. *Indian J Dent Res* 2011;22(4):611. DOI: 10.4103/0970-9290.90321.
11. Кудасова Е.О., Уклонская Д.В., Кочурова Е.В., Николенко В.Н. Методические рекомендации по улучшению адаптивности пациентов с приобретенными дефектами челюстно-лицевой области. *Российский стоматологический журнал* 2020;6:220–7. [Kudasova E.O., Uklonskaya D.V., Kochurova E.V., Nikolenko V.N. Methodological recommendations for improving the adaptability of patients with acquired defects of the maxillofacial region. *Rossiiskij stomatologicheskij zhurnal = Russian Dental Journal* 2020;6:220–7. (In Russ.)]. DOI: 10.17816/1728-2802-2020-24-6-416-423.
- Степанова А.М., Петрова Т.А., Ткаченко Г.А., Подвызников С.О. Логопедическая реабилитация больных после хирургического лечения злокачественных опухолей орофарингеальной зоны. *Опухоли головы и шеи* 2018;1(8):73–6. [Stepanova A.M., Petrova T.A., Tkachenko G.A., Podvyaznikov S.O. Logopedic rehabilitation of patients after surgical treatment of malignant tumors of the oropharyngeal zone. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2018;1(8):73–6. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2222-1468-2018-8-1-73-76.
12. Кочурова Е.В., Николенко В.Н., Кудасова Е.О. Особенности синтетической деятельности коры головного мозга при определении адаптивности у пациентов при полном отсутствии зубов. *Медицинский вестник Северного Кавказа* 2019;14(2):356–9. [Kochurova E.V., Nikolenko V.N., Kudasova E.O. Peculiarities of cerebral cortex synthetic activity at determination of adaptive ability in patients with completely absent dentition. *Medicinskij vestnik Severnogo Kavkaza = Medical News of North Caucasus* 2019;2(14):356–9. (In Russ.)]. DOI: 10.14300/mnnc.2019.14087.
13. Уклонская Д.В., Косова Е.В., Неклюдова М.В. и др. Некоторые аспекты комплексной реабилитации пациентов с приобретенными дефектами и деформациями орофарингеальной зоны. *Бюллетень сибирской медицины* 2020;19(3):95–100. [Uklonskaya D.V., Kosova E.V., Neklyudova M.V. et al. Some aspects of complex rehabilitation of patients with acquired defects and deformities of the oropharyngeal area. *Byulleten' Sibiroj mediciny = Bulletin of Siberian Medicine* 2020;19(3):95–100. (In Russ.)]. DOI: 10.20538/1682-0363-2020-3-95-100.

Вклад авторов

Е.В. Кочурова: концепция и дизайн исследования, написание текста статьи, редактирование статьи;

Е.О. Кудасова: сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста;

В.Н. Николенко: концепция и дизайн исследования;

Д.В. Уклонская: написание текста статьи, редактирование статьи;

О.И. Панферова: сбор и обработка материала, статистическая обработка данных.

Authors' contributions

E.V. Kochurova: developing the reserch and concept desing, article writing, text editing;

E.O. Kudasova: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, statistical data processing, article writing;

V.N. Nikolenko: developing the reserch and concept desing;

D.V. Uklonskaya: article writing, text editing;

O.I. Panferova: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, statistical data processing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.В. Кочурова / E.V. Kochurova: <https://orcid.org/0000-0002-6033-3427>

Е.О. Кудасова / E.O. Kudasova: <https://orcid.org/0000-0002-2603-3834>

В.Н. Николенко / V.N. Nikolenko: <https://orcid.org/0000-0001-9532-9957>

Д.В. Уклонская / D.V. Uklonskaya: <http://orcid.org/0000-0002-2911-7224>

О.И. Панферова / O.I. Panferova: <https://orcid.org/0000-0001-9392-0989>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование выполнено на средства гранта Президента РФ для молодых ученых — докторов наук № МД-36.2020.7.

Financing. The study was funded by the Russian Federation President Grant for young scientists — doctors of sciences No MD-36.2020.7.

Соблюдение прав пациентов. Все пациенты дали письменное информированное согласие на публикацию результатов и своих данных.

Compliance with patient rights. All patients signed a written informed agreement for publication results and personal information.

Статья поступила: 07.10.2021. **Принята к публикации:** 15.11.2021.

Article submitted: 07.10.2021. **Accepted for publication:** 15.11.2021.



Хирургический этап в последовательной терапии нерезектабельного рака полости рта T3–4bN0–3M0: оценка результатов лечения

Ш.И. Мусин^{1,2}, А.В. Султанбаев¹, К.В. Меньшиков^{1,2}, Ф.Ф. Муфазалов^{1,2}, А.Ф. Насретдинов¹,
О.В. Гончарова¹, С.В. Осокин¹, М.М. Замилов¹, К.Е. Тимин²

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

²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, Республика Башкортостан, 450008 Уфа, ул. Ленина, 3

Контакты: Шамиль Исмагилович Мусин Musin_shamil@mail.ru

Введение. Лечение нерезектабельного рака полости рта представляет собой актуальную и сложнейшую проблему современной онкологии. Ежегодно доля пациентов с заболеванием III–IV стадии составляет 35 %, а 1-летняя летальность при данной патологии достигает 32 %. Пациенты с распространенными опухолями полости рта, как правило, имеют негативный прогноз. Лечебная тактика при нерезектабельном раке полости рта ограничена лучевой (ЛТ), химиолучевой и последовательной терапией, включающей индукционную химиотерапию (ХТ). Полимодалная терапия при раке полости рта представляет особый интерес.

Цель исследования – проанализировать результаты последовательного лечения пациентов с нерезектабельным раком полости рта (T3–4bN0–3M0), включающего индукционную ХТ с последующей ЛТ и индукционную ХТ с последующим оперативным лечением и ЛТ.

Материалы и методы. В ретроспективный анализ включены 30 пациентов (11 женщин и 19 мужчин) с первоначально нерезектабельным плоскоклеточным раком полости рта (T3–4bN0–3M0), которые в 2019–2020 гг. в качестве этапа последовательной терапии получили 2–3 курса индукционной ХТ в режиме DCF. Средний возраст больных составил 61,2 года. Первый этап лечения включал индукционную ХТ в следующем режиме: доцетаксел (в дозе 75 мг/м² в сутки в 1-й день) + цисплатин (в дозе 75 мг/м² в сутки в 1-й день) + 5-фторурацил (в дозе 1000 мг/м² в сутки в 1–4-й дни), интервал 21 день. В зависимости от объективного ответа на лекарственное лечение пациенты были распределены на 2 группы. При резектабельности остаточной опухоли после индукционной ХТ проводили хирургическое лечение, а затем – ЛТ по радикальной программе (индукционная ХТ + хирургическое лечение + ЛТ). При нерезектабельности/отсутствии объективного ответа/полного ответа после индукционной ХТ назначали ЛТ по радикальной программе (индукционная ХТ + ЛТ).

Результаты. Частота объективных ответов на индукционную ХТ составила 66,6 % (20/30). 16,7 % (5/30) пациентов не получили дальнейшую последовательную терапию: у 3 развились нежелательные явления III–IV степени, у 2 наблюдалось прогрессирование основного заболевания. В 33,3 % (10/30) случаев в качестве этапа последовательной терапии проведено хирургическое лечение с дальнейшей ЛТ. В 50 % (15/30) случаев после индукционной ХТ проведена ЛТ. Двухлетняя безрецидивная выживаемость в группах индукционной ХТ + хирургического лечения + ЛТ и индукционной ХТ + ЛТ составила 14 и 16 % соответственно ($p = 0,49$), а 2-летняя общая выживаемость – 44 и 38 % соответственно ($p = 0,74$).

Заключение. У 33,3 % (10/30) пациентов с нерезектабельным раком полости рта после индукционной ХТ достигнута резектабельность опухоли. Последовательная схема терапии, включающая хирургический этап после индукционной ХТ, не продемонстрировала статистически значимого увеличения показателей общей и безрецидивной выживаемости. Последовательное полимодалное лечение распространенных форм рака полости рта имеет определенный потенциал, но для оценки его значимости требуются дальнейшие исследования.

Ключевые слова: нерезектабельный рак полости рта, индукционная химиотерапия, последовательная терапия

Для цитирования: Мусин Ш.И., Султанбаев А.В., Меньшиков К.В. и др. Хирургический этап в последовательной терапии нерезектабельного рака полости рта T3–4bN0–3M0: оценка результатов лечения. Опухоли головы и шеи 2021;11(4):41–9. DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-4-41-49.

Surgical stage in sequential therapy of unresectable oral cancer T3-4bN0-3M0: evaluation of treatment results

Sh. I. Musin^{1,2}, A. V. Sultanbayev¹, K. V. Menshikov^{1,2}, F. F. Mufazalov^{1,2}, A. F. Nasretudinov¹, O. V. Goncharova¹, S. V. Osokin¹, M. M. Zamilov¹, K. E. Timin²

¹Republican Clinical Oncological Dispensary, Ministry of Health of Republic of Bashkortostan; 73/1 Oktyabrya Prospekt, Republic of Bashkortostan, Ufa 450054, Russia;

²Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia; 3 Lenin St., Republic of Bashkortostan, Ufa 450008, Russia

Contacts: Shamil Ismagilovich Musin Musin_shamil@mail.ru

Introduction. Unresectable oral cancer is an urgent and complex problem in modern oncology. Annually, the proportion of patients with stage III–IV is 35 %, and the one-year mortality rate for this pathology reaches 32 %. Patients with advanced oral tumors usually have a negative prognosis and treatment tactics are limited to radiation therapy (RT), chemoradiation therapy, or sequential therapy, including induction chemotherapy (CT). Polymodal therapy for oral cancer is of particular interest in the treatment of pathology in this area.

The study objective – to analyze the results of sequential treatment, including induction CT followed by RT and induction CT followed by surgery and RT in patients with unresectable oral cancer (T3–4bN0–3M0).

Materials and methods. This retrospective study included 30 patients (11 women and 19 men) with primary non-resectable squamous cell carcinoma of the oral cavity (T3–4bN0–3M0) who received 2–3 courses of induction chemotherapy (CT) with DCF (docetaxel, cisplatin, 5-fluorouracil). Mean patients' age was 61.2 years. The first treatment stage included induction CT according to the following scheme: docetaxel (75 mg/m²/day on day 1) + cisplatin (75 mg/m²/day on day 1) + 5-fluorouracil (1000 mg/m²/day on days 1–4) repeated every 21 days. Study participants were divided into 2 groups according to their objective response to CT. Patients with resectable residual tumors have undergone surgery (after induction CT) followed by radical radiation therapy (RT) (induction CT + surgery + RT). Patients with non-resectable residual tumors/no objective response/no complete response after induction CT have undergone radical RT (induction CT + RT).

Results. The objective response rate (ORR) to induction CT was 66.6 % (20/30). Five out of thirty patients (16.7 %) received no subsequent therapy: 3 individuals developed grade III–IV adverse events, while 2 individuals had progressive disease. One-third of patients (10/30; 33.3 %) had surgery followed by RT. Half of patients (15/30; 50 %) received RT after induction CT. The two-year relapse-free survival rates in the groups of induction CT + surgery + RT and induction CT + RT was 14 and 16 %, respectively ($p = 0.49$). The two-year overall survival rates in the same groups were 44 and 38 %, respectively ($p = 0.74$).

Conclusion. Resectability was achieved in 33.3 % (10/30) of patients with initially unresectable oral cancer after induction CT. A sequential therapy regimen, including a surgical stage after induction CT, did not demonstrate a statistically significant increase in overall and disease-free survival rates. Sequential multimodal treatment of common oral cancers has some potential, but requires further study to assess its significance.

Key words: unresectable oral cancer, induction chemotherapy, sequential therapy

For citation: Musin Sh.I., Sultanbayev A.V., Menshikov K.V. et al. Surgical stage in sequential therapy of unresectable oral cancer T3–4bN0–3M0: evaluation of treatment results. *Opukholi golovy i shei* = Head and Neck Tumors 2021;11(4): 41–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-4-41-49.

Введение

Ежегодно в России рак полости рта диагностируется у 9500 пациентов, при этом доля больных с данным заболеванием III–IV стадии составляет около 35 %, а 1-летняя летальность достигает 32 % [1]. В связи со сложной анатомией и жизненно важной физиологической ролью полости рта цели лечения заключаются не только в улучшении показателей выживаемости, но и в сохранении этой данной анатомической области и качества жизни пациентов. При лечении опухолевого процесса локальных стадий были достигнуты положительные результаты. Это связано с широким применением методов реконструктивной хирургии для устранения дефектов после удаления опухоли и проведением адъювантной лучевой терапии (ЛТ) при наличии гистологических негативных прогностических факторов.

Большинство пациентов с локорегионарным распространением опухоли полости рта, как правило, имеют негативный прогноз, а лечебная тактика ограничена ЛТ или химиолучевой терапией (ХЛТ) [2–4]. Несмотря на то что в последние десятилетия проводилось много исследований, оптимальная последовательность лечебных опций (химиотерапия (ХТ), ЛТ, хирургические вмешательства) при терапии плоскоклеточного рака полости рта и в целом плоскоклеточного рака головы и шеи при локорегионарных формах остается предметом дискуссий. Использование ХТ в качестве индукционной терапии перед радикальной операцией и/или ЛТ имеет определенный потенциал.

Ряд исследований (TAX323, TAX324, GORTEC) продемонстрировали бесспорное преимущество применения схемы цисплатин + доцетаксел + 5-фторурацил

по сравнению с ранее принятой схемой индукционной ХТ, включающей только цисплатин и 5-фторурацил. Ее использование демонстрирует лучшие показатели, как по выживаемости и качеству жизни пациентов, так и по частоте возникновения нежелательных явлений [5–7].

Применение индукционной ХТ при локорегионарном плоскоклеточном раке головы и шеи представляет собой сложную проблему, которая нашла отражение в ряде исследований III фазы: PARADIGM, DECIDE, NCT01086826 и GORTEC 2007–02 [8–11]. При использовании индукционной ХТ с последующей ХЛТ не отмечено значимого увеличения показателей общей выживаемости (ОВ) по сравнению с проведением только стандартной ХЛТ. Метаанализ MACH-NC, включавший 87 исследований с участием 16485 пациентов, также не продемонстрировал преимуществ применения индукционной ХТ по сравнению с конкурентной ХЛТ [12]. Индукционная ХТ показала свою эффективность только в стратегии сохранения гортани [13, 14].

Несмотря на эти данные, индукционная ХТ вызывает интерес у специалистов в связи с возможностью оценки реакции опухоли и проведения хирургического лечения. Исследования L. Licitra и соавт. и P. Bossi и соавт. не показали преимущества использования индукционной ХТ с последующим хирургическим лечением у пациентов с резектабельным локорегионарным раком полости рта по сравнению с проведением только хирургического лечения. Однако L. Licitra и соавт. отметили, что количество резекций нижней челюсти было меньше у больных, получавших индукционную ХТ, чем у больных, которым она не назначалась (31 % против 52 %). Необходимо отметить, что в названных исследованиях данную терапию проводили в режиме PF [15, 16]. Метаанализ G.N. Marta и соавт., включавший 451 пациента, также не продемонстрировал улучшения показателей частоты возникновения локорегионарного рецидива, выживаемости без признаков заболевания и ОВ при использовании индукционной ХТ. Однако подгрупповой анализ пациентов со стадией заболевания cN2 показал статистически значимое повышение показателей ОВ при применении этой терапии [17].

По данным ретроспективного анализа V.M. Patil и соавт., применение неоадьювантной ХТ с последующим хирургическим вмешательством при локорегионарном нерезектабельном раке полости рта у 43 % пациентов с учетом объективного ответа позволило достигнуть резектабельности, а частота локально-регионарного контроля через 24 мес составила 32 % у больных, перенесших операцию, и 15 % — у больных, которым она не выполнялась. Медиана ОВ равна 19,6 мес у пациентов, перенесших операцию, и 8,16 мес — у пациентов, получавших нехирургическое лечение ($p = 0,0001$) [18].

Цель работы — анализ результатов последовательного лечения пациентов с нерезектабельным раком

полости рта (T3–4bN0–3M0), включающего индукционную ХТ с последующей ЛТ и индукционную ХТ с последующими оперативным лечением и ЛТ.

Материалы и методы

В ретроспективный анализ были включены 30 пациентов с нерезектабельным плоскоклеточным раком полости рта T3–4bN0–3M0 (11 женщин и 19 мужчин), которые в 2019–2020 гг. в Республиканском клиническом онкологическом диспансере Минздрава Республики Башкортостан получили 2–3 курса индукционной ХТ в режиме: доцетаксел (в дозе 75 мг/м² в сутки в 1-й день) + цисплатин (в дозе 75 мг/м² в сутки в 1-й день) + 5-фторурацил (в дозе 1000 мг/м² в сутки в 1–4-й дни), интервал 21 день. Средний возраст больных составил 61,2 года. Характеристика пациентов представлена в таблице.

План лечения каждого пациента обсуждался на онкологическом консилиуме, включающем онколога-хирурга отделения опухоли головы и шеи, радиотерапевта, химиотерапевта и врача-рентгенолога.

Критерии нерезектабельности опухоли полости рта:

- распространение опухоли на жевательный аппарат (крыловидные и жевательные мышцы), корень языка и анатомические структуры гортани, боковую стенку ротоглотки, мягкое небо, кожу (инфильтрация кожи), крыловидные отростки основной кости или основание черепа;
- наличие диффузной инфильтрации окружающих тканей без четких границ, массивной инфильтрации мышц дна полости рта, достигающей уровня подъязычной кости или распространяющейся ниже;
- наличие метастазов в регионарные лимфатические узлы с массивным распространением на кожу, распространение на основание черепа, предпозвоночную фасцию.

Отбор пациентов на индукционную ХТ проводили в соответствии с их функциональным статусом по шкале Восточной объединенной онкологической группы (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) и клиренсом креатинина, рассчитанным по формуле Кокрофта–Гаулта. После 2–3 курсов ХТ пациенты были повторно обследованы. Ответ на лечение оценивался в соответствии с критериями RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours). Также он анализировался хирургами-онкологами отделения опухолей головы и шеи. Пациентам, у которых опухоль регрессировала и по оценке хирургов достигала критериев резектабельности, в дальнейшем была выполнена операция с последующей адьювантной ЛТ. Хирургическое вмешательство с отступом 1,5 см проводилось в соответствии с объемом опухоли после ХТ. После индукционной ХТ пациентам, не соответствующим критериям резектабельности (вне зависимости от объективного ответа на лечение) или достигшим полного ответа, была проведена радикальная ЛТ. Для обеспечения

Характеристика пациентов с нерезектабельным плоскоклеточным раком полости рта T3–4bN0–3M0

Characteristics of patients with non-resectable T3–4bN0–3M0 squamous cell carcinoma of the oral cavity

Показатель Parameter	Индукционная химиотерапия + лучевая терапия (n = 15), абс. (%) Induction chemotherapy + radiation therapy, abs. (%) (n = 15)	Индукционная химиотерапия + хирургическое лечение + лучевая терапия (n = 10), абс. (%) Induction chemotherapy + surgery + radiation therapy, abs. (%) (n = 10)	Не завершили запланированное лечение (n = 5), абс. (%) Did not complete treatment, abs. (%) (n = 5)	Итого (n = 30), абс. (%) Total, abs. (%) (n = 30)
Пол: Gender:				
мужской male	8 (53,3)	6 (60,0)	4 (80,0)	18 (60,0)
женский female	7 (46,7)	4 (40,0)	1 (20,0)	12 (40,0)
Статус по шкале Восточной объединенной онкологической группы (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG): Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status:				
0	1 (6,7)	2 (20,0)	—	3 (10,0)
1	9 (60,0)	7 (70,0)	2 (40,0)	22 (73,3)
2	1 (6,7)	1 (10,0)	3 (60,0)	5 (16,7)
T-стадия: T stage:				
T1	1 (6,7)	0 (0)	0 (0)	1 (3,3)
T2	1 (6,7)	0 (0)	1 (20,0)	2 (6,7)
T3	0 (0)	1 (10,0)	2 (40,0)	3 (10,0)
T4	13 (86,6)	9 (90,0)	2 (40,0)	24 (80,0)
Стадия N: N stage:				
N0	7 (46,7)	1 (10,0)	1 (20,0)	9 (30,0)
N1	5 (33,5)	6 (60,0)	1 (20,0)	12 (40,0)
N2a	1 (6,6)	2 (20,0)	0 (0)	3 (10,0)
N2b	1 (6,6)	1 (10,0)	1 (20,0)	3 (10,0)
N2c	1 (6,6)	0 (0)	1 (20,0)	2 (6,7)
N3	0 (0)	0 (0)	1 (20,0)	1 (3,3)
Стадия: Stage:				
IVA	15 (100)	10 (100)	4 (80,0)	29 (96,7)
IVB	—	—	1 (20,0)	1 (3,3)
Локализация: Tumor location:				
дно полости рта oral floor	2 (13,3)	5 (50,0)	1 (20,0)	8 (26,7)
язык tongue	6 (40,0)	5 (50,0)	4 (80,0)	15 (50,0)
щека cheek	5 (40,0)	0 (0)	0 (0)	5 (16,7)
альвеолярные отростки верхней/нижней челюсти alveolar processes of the maxilla/mandibula	2 (13,3)	0 (0)	0 (0)	2 (6,7)
Степень дифференцировки: Differentiation grade:				
высокодифференцированный плоскоклеточный рак well differentiated squamous cell carcinoma	5 (33,3)	4 (40,0)	1 (20,0)	10 (33,3)
умеренно дифференцированный плоскоклеточный рак moderately differentiated squamous cell carcinoma	8 (53,3)	4 (40,0)	2 (40,0)	14 (46,7)
низкодифференцированный плоскоклеточный рак poorly differentiated squamous cell carcinoma	2 (13,3)	2 (20,0)	2 (40,0)	6 (20,0)

однородности групп в исследование не были включены больные, которые получили ХЛТ.

Статистический анализ проводился с использованием программного обеспечения StatPlus:mac (Analyst-Soft Inc., версия 7, www.analystsoft.com/ru/).

Результаты

Нерезектабельные первичная опухоль (T4b) и метастазы в лимфатические узлы шеи (N2–3) были обнаружены у 24 (80 %) и 6 (20 %) пациентов соответственно. В ходе данного исследования 20/30 (66,7 %) больных получили 3 курса индукционной ХТ, 10/30 (33,3 %) – 2 курса индукционной ХТ в режиме DCF. В дальнейшем 5/30 (16,7 %) пациентам не было проведено радикальное лечение: у 3/30 (10 %) развились нежелательные явления III–IV степени, у 2/30 (6,7 %) отмечено прогрессирование основного заболевания. 3/25 (12 %) больным, получившим 3 курса индукционной ХТ, с учетом клиренса креатинина потребовалась редукция доз.

У 28/30 (93,3,3 %) пациентов по RECIST 1.1 достигнут контроль над заболеванием. Из них у 4/30 (13,3 %) больных получен полный ответ, у 16/30 (53,3 %) – частичный ответ, у 8/30 (26,7 %) наблюдалась стабилизация опухоли, у 2/30 (6,7 %) – прогрессирование заболевания на фоне индукционной ХТ. Частота объективного ответа составила 66,6 %. У 10/30 (33,3 %) пациентов, у которых была достигнута резектабельность опухоли, с учетом ответа на индукционную ХТ проведено хирургическое лечение. У всех этих больных отмечен частичный ответ на терапию. По данным патоморфологического исследования границ резекции она выполнена в объеме R0. После хирургического лечения пациентам проведена радикальная ЛТ (суммарная очаговая доза 66–70 Гр на первичный очаг и 46–54 Гр на пути лимфатического оттока). У 15/30 (50 %) больных, у которых опухоль не достигла резектабельности на фоне индукционной ХТ или наблюдался полный ответ и отсутствовала опухоль, выполнена ЛТ (суммарная очаговая доза 66–70 Гр на первичный очаг и 46–54 Гр на пути лимфатического оттока). Несмотря на преимущества конкурентной ХЛТ, в ретроспективный анализ были включены только пациенты, которым проведена ЛТ. Основной причиной отказа от ХЛТ был риск токсичности и прерывания полноценного радикального лечения.

Показатели 1-летней безрецидивной выживаемости в группе индукционной ХТ + хирургического лечения + ЛТ составили 56 %, в группе индукционной ХТ + ЛТ – 39 %. На следующей контрольной точке наблюдения показатель 2-летней безрецидивной выживаемости в группе ХТ + хирургического лечения + ЛТ снизился до 14 %, а в группе индукционной ХТ + ЛТ – до 16 % ($p = 0,49$) (рис. 1). В группе пациентов, которым в качестве этапа последовательной терапии выполнено хирургическое лечение, показатели безрецидивной вы-

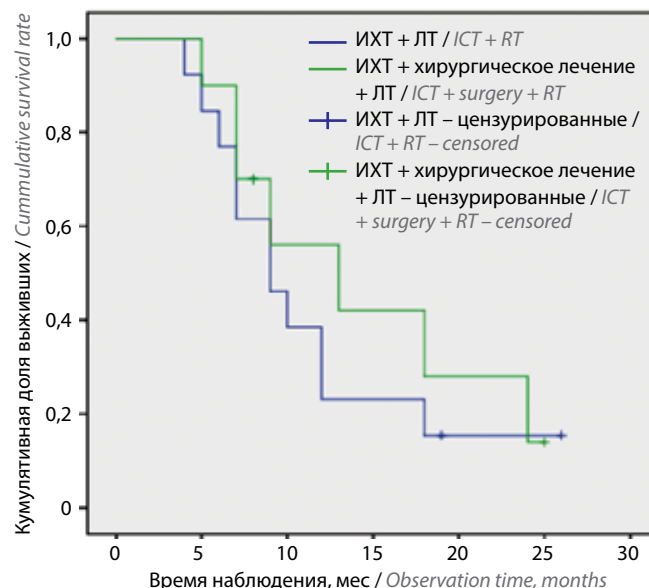


Рис. 1. Кривые Каплана–Майера, отражающие безрецидивную выживаемость пациентов с плоскоклеточным раком полости рта, получавших разное лечение ($p = 0,49$). ИХТ – индукционная химиотерапия; ЛТ – лучевая терапия

Fig. 1. Kaplan–Mayer curves demonstrating relapse-free survival of patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity who received different treatments ($p = 0,49$). ICT – induction chemotherapy; RT – radiation therapy

живаемости в срок наблюдения 12 мес был больше на 17 %, а в срок наблюдения 24 мес – меньше на 2 % по сравнению с группой больных, которым после индукционной ХТ была проведена только ЛТ. Улучшение показателя безрецидивной выживаемости на 17 % в 1-й год наблюдения в группе пациентов индукционной ХТ + хирургического лечения + ЛТ полностью нивелировался ко 2-му году наблюдения и даже снизился по сравнению с показателями в группе пациентов индукционной ХТ + ЛТ. Несмотря на проведение полимодальной терапии в обеих анализируемых группах отмечена высокая частота рецидива заболевания.

Медиана безрецидивной выживаемости в группе индукционной ХТ + хирургического лечения + ЛТ составила 13 мес (95 % доверительный интервал (ДИ) 3,1–22,8 мес), в группе индукционной ХТ + ЛТ – 9 мес (95 % ДИ 5,5–12,5 мес) ($p = 0,49$) (см. рис. 1).

Показатели 1-летней ОБ в группе последовательной терапии (индукционной ХТ + хирургического лечения + ЛТ) составили 74 %, а в группе индукционной ХТ + ЛТ – 80 %. На следующей контрольной точке наблюдения показатели 2-летней ОБ составили 44 и 38 % соответственно ($p = 0,74$) (рис. 2).

В группе пациентов, которым в качестве этапа последовательной терапии проведено хирургическое лечение, показатели безрецидивной выживаемости в срок наблюдения 1 год были меньше на 6 %, а в срок наблюдения 2 года – больше на 6 % по сравнению с группой пациентов, которым после индукционной ХТ

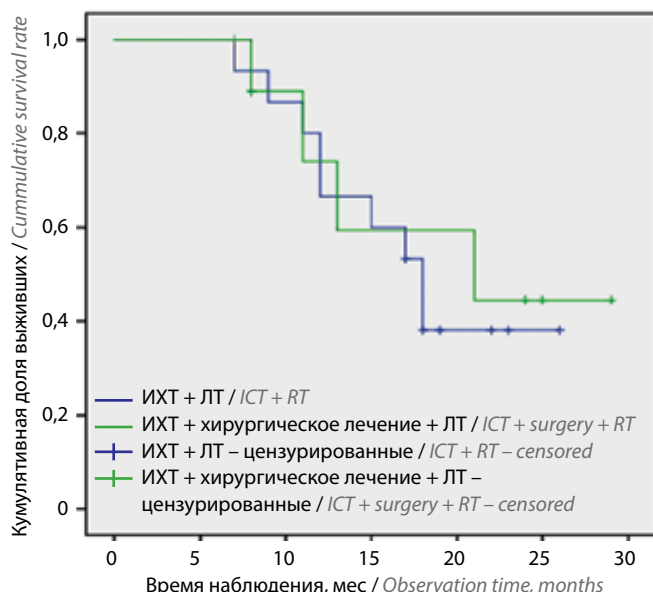


Рис. 2. Кривые Каплана—Майера, отражающие общую выживаемость пациентов с плоскоклеточным раком полости рта, получавших разное лечение ($p = 0,74$). ИХТ — индукционная химиотерапия; ЛТ — лучевая терапия

Fig. 2. Kaplan—Mayer curves demonstrating overall survival of patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity who received different treatments ($p = 0,74$). ICT — induction chemotherapy; RT — radiation therapy

была проведена только ЛТ. Медиана ОВ в группе индукционной ХТ + хирургического лечения + ЛТ составила 21 мес (95 % ДИ 15,3–40,9 мес), в группе индукционной ХТ + ЛТ — 18 мес (95 % ДИ 14,5–21,4 мес) ($p = 0,74$) (см. рис. 2).

Последовательная схема терапии, включающая хирургический этап после индукционной ХТ, не продемонстрировала статистически значимого увеличения показателей ОВ и безрецидивной выживаемости. Среднее время наблюдения за пациентами составило 28 мес. У 18/25 (72 %) больных отмечено прогрессирование заболевания. У 16/18 (88,9 %) наблюдалось локорегионарное прогрессирование, а у 2/18 (11,1 %) — отдаленные метастазы. Несмотря на то что метастазы в регионарные лимфатические узлы (N2–N3) были обнаружены всего у 9/30 (30 %) пациентов, отдаленное метастазирование выявлено у 2/18 (11,1 %) больных.

Обсуждение

Основным методом лечения пациентов с локорегионарным распространением рака полости рта является хирургическое вмешательство с последующей ЛТ или ХЛТ [19]. Использование неoadъювантной ХТ с проведением в дальнейшем радикального лечения способствует уменьшению размеров опухоли и имеет положительный потенциал. Условный перевод пациентов в группу операбельного распространенного рака полости рта позволяет выполнить комбинированное лечение с целью улучшения локорегионарного конт-

роля и показателей выживаемости. Исследование L. Licitra и соавт. показало, что проведение перед операцией ХТ не увеличило показатели выживаемости, но позволило изменить объем хирургического вмешательства у 19 % пациентов. По данным ретроспективного исследования V.M. Patil и соавт., при назначении индукционной ХТ с применением 3 лекарственных препаратов резектабельность опухоли достигнута в 66,2 % случаев, а с применением 2 препаратов — в 40,3 % случаев [18].

По данным L.P. Zhong и соавт., частота объективного ответа на индукционную ХТ при раке полости рта составила 80,6 %. Однако, в отличие от нашего анализа, в исследовании этих авторов доля пациентов с заболеванием III стадии достигала 65,6 %. Полный ответ наблюдался в 8,1 % случаев, частичный — в 72,6 %, стабилизация — в 16,9 %, прогрессирование опухоли — в 0,8 % случаев [20]. В исследовании R. Hitt и соавт. при использовании 3 лекарственных препаратов (паклитаксела, цисплатина и 5-фторурацила) частота объективного ответа составила 81 %, из них в 33 % случаев — полный ответ, в 47 % — частичный ответ, в 11 % — стабилизация опухоли, в 5 % случаев прогрессирование заболевания [21]. Низкая частота ответа на индукционную ХТ в режиме TPF в нашем анализе, возможно, связана с более высокой опухолевой нагрузкой по сравнению с вышеуказанными исследованиями.

Токсичность индукционной ХТ всегда связана с риском возникновения переносимости лечения пациентами и опасениями по поводу достижения конечных целей основной терапии (ЛТ или ХЛТ). Так, в исследовании TACH324 27 % пациентов в группе TPF не получили дальнейшего радикального лечения [6]. По данным R. Haddad и соавт., у 16 % больных, прошедших индукционную ХТ, возникли нежелательные явления, что также не позволило осуществить дальнейшее лечение [8]. Исследование E.E. Cohen и соавт. показало, что индукционная ХТ с последующей ХЛТ более токсична при последовательной схеме лечения. Авторы отмечают, что только 50 % больных, получивших индукционную ХТ (таксаны, фторурацил, цисплатин), завершили ХЛТ, как было запланировано. Это свидетельствует о том, что вопрос о преимуществах последовательной терапии перед стандартной ХЛТ не решен в связи с риском невозможности выполнения радикального лечения [9].

Исследование R. Hitt и соавт. показало, что ОВ в группе больных с нерезектабельными опухолями III–IV стадии составила 65,7 %, а доля больных со злокачественными образованиями полости рта — 13 %. Больше всего было пациентов с раком ротоглотки (34 %) [21]. Неоднородность данного исследования по локализациям заболевания затрудняет сопоставление полученных результатов. По данным V.M. Patil и соавт., 2-летняя ОВ в группе консервативного лечения после

индукционной ХТ составила 20 %, в группе хирургического лечения после индукционной ХТ — 47 %, в группе хирургического лечения с адъювантной ЛТ — 56 %. Казалось бы, решена проблема лечения такой сложной клинической группы, как пациенты с нерезектабельным раком полости рта. Однако результаты исследования V.M. Patil и соавт. вызывают множество вопросов. Группы крайне неоднородны по схемам лечения. В качестве индукционной ХТ 74 (10,2 %) пациента получали 3 лекарственных препарата, в то время как остальные 89,8 % (647/721) — только 2 (таксаны и препараты платины). После индукционной ХТ 39,9 % (310/721) больных выполнено хирургическое лечение, 66,2 % из них получили адъювантную терапию (преимущественно ХЛТ), остальным 34,8 % она не была назначена. Показатели 2-летней ОВ в группе пациентов, которые после хирургического лечения получали адъювантную терапию, достигают 56 %. Группа пациентов, которым после индукционной ХТ проводили консервативную терапию, также не отличается однородностью, поскольку 23,6 % (170/721) больных получили ХЛТ/ЛТ, а остальные 33,4 % (241/721) — паллиативную ЛТ [18]. Несмотря на трехкомпонентную индукционную ХТ и адъювантную ЛТ, результаты нашего анализа оказались несопоставимыми с результатами исследования V.M. Patil и соавт.

Согласно некоторым результатам исследований, причина неэффективности лечения распространенного плоскоклеточного рака головы и шеи и основная причина смерти связаны не столько с локорегионарным заболеванием, сколько с отдаленными метастазами [9, 22]. Согласно данным В. Brockstein и соавт., частота отдаленного метастазирования варьировала от 13 до 22 % в зависимости от индукционной ХТ. Р. Bossi соавт. в ходе 10-летнего исследования выявили, что частота локорегионарных рецидивов в группе пациентов, получивших предоперационную ХТ, составила 29,6 %, отдаленных метастазов — 4,1 %. По дан-

ным V.M. Patil и соавт., отдаленное метастазирование наблюдалось только у 3,7 % больных. Основной проблемой лечения плоскоклеточного рака головы и шеи III–IV стадии остается локорегионарный контроль [16, 18, 23, 24]. Но в нашем анализе включение в последовательную терапию этапа хирургического лечения не продемонстрировало статистически значимого увеличения показателей выживаемости. Вопрос о достижении резектабельности опухоли после индукционной ХТ является спорным. Необходимо учитывать распространенность, локализацию опухоли, навыки хирургов, возможности достижения отрицательных хирургических краев резекции и проблемы качества жизни пациентов. По аналогии со стратегией сохранения гортани ответ на индукционную ХТ, скорее всего, можно рассматривать как показатель к проведению в последующем ЛТ или хирургического вмешательства. Возможно, такой подход к лечению рака полости рта будет использоваться в клинической практике.

Последовательная терапия остается одним из вариантов лечения пациентов с локорегионарным заболеванием. Однако в настоящее время данный вид лечения рака полости рта вызывает много вопросов, для решения которых необходимы хорошо спланированные проспективные исследования.

Заключение

У 10/30 (33,3 %) пациентов с нерезектабельным раком полости рта после индукционной ХТ достигнута резектабельность опухоли. Последовательная схема лечения, включающая хирургический этап после индукционной ХТ, не продемонстрировала статистически значимого увеличения показателей ОВ и безрецидивной выживаемости. Последовательная полимодальная терапия распространенных форм рака полости рта имеет определенный потенциал, но для оценки ее значимости требуются дальнейшие исследования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. 239 с. [The state of oncological care to the population of Russia in 2019. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute — branch of the Federal State Budgetary Institution “NMIC of Radiology” of Ministry of Health of Russia, 2020. 239 p. (In Russ.)].
2. Сангинов Д.Р., Мудунов А.М., Юлдошев Р.З. и др. Реконструктивно-восстановительные операции и вопросы качества жизни больных с местно-распространенным раком головы и шеи. Вестник Авиценны 2019;21(1):165–72. [Sanginov D.R., Mudunov A.M., Yuldashev R.Z. et al. Reconstructive and reconstructive operations and quality of life issues in patients with locally advanced head and neck cancer. Vestnik Avicenny = Avicenna Bulletin 2019;21(1):165–72. (In Russ.)]. DOI: 10.25005/2074-0581-2019-21-1-165-172.
3. Справочник лучевого терапевта. Под ред. А.Д. Каприна, Ю.С. Мардынского, И.А. Гулидова. М.: Молодая гвардия, 2020. С. 82–117. [The radiotherapist's

- Handbook. Ed. by A.D. Kaprin, Y.S. Mardynsky, I.A. Gulidov. M.: Molodaya gvardiya, 2020. Pp. 82–117. (In Russ.).
4. Шарабура Т.М., Важенин А.В., Гузь А.О. и др. Обеспечение локо-регионального контроля при комбинированном лечении плоскоклеточного рака головы и шеи. Сибирский онкологический журнал 2017;16(2):5–12. [Sharabura T.M., Vazhenin A.V., Guz A.O. et al. Provision of loco-regional control in the combined treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck. Sibirskij onkologicheskij zhurnal = Siberian Journal of Oncology 2017;16(2):5–12. (In Russ.)]. DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-2-5-12.
5. Vermorken J.B., Remenar E., van Herpen C. et al. Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med* 2007;357(17):1695–704. DOI: 10.1056/NEJMoa071028.
6. Posner M.R., Hershock D.M., Blajman C.R. et al. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2007;357(17):1705–15. DOI: 10.1056/NEJMoa070956.
7. Pointreau Y., Garaud P., Chapet S. et al. Randomized trial of induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil with or without docetaxel for larynx preservation. *J Natl Cancer Inst* 2009;101(7):498–506. DOI: 10.1093/jnci/djp007.
8. Haddad R., O'Neill A., Rabinowitz G. et al. Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy (sequential chemoradiotherapy) versus concurrent chemoradiotherapy alone in locally advanced head and neck cancer (PARADIGM): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(3):257–64. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70011-1.
9. Cohen E.E., Karrison T.G., Kocherginsky M. et al. Phase III randomized trial of induction chemotherapy in patients with N2 or N3 locally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2014;32(25):2735–43. DOI: 10.1200/JCO.2013.54.6309.
10. Ghi M.G., Paccagnella A., Ferrari D. et al. Induction TPF followed by concomitant treatment versus concomitant treatment alone in locally advanced head and neck cancer. A phase II–III trial. *Ann Oncol* 2017;28(9):2206–12. DOI: 10.1093/annonc/mdx299.
11. Geoffrois L., Martin L., De Raucourt D. et al. Induction chemotherapy followed by cetuximab radiotherapy is not superior to concurrent chemoradiotherapy for head and neck carcinomas: results of the GORTEC 2007–02 Phase III Randomized Trial. *J Clin Oncol* 2018 Nov 1;36(31):3077–83. DOI: 10.1200/JCO.2017.76.2591.
12. Pignon J.P., Maître le A., Maillard E. et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol* 2009;92(1):4–14. DOI: 10.1016/j.radonc.2009.04.014.
13. Forastiere A.A., Maor M., Weber R.S. et al. Long-term results of Intergroup RTOG 91–11: a phase III trial to preserve the larynx—induction cisplatin/5-FU and radiation therapy versus concurrent cisplatin and radiation therapy versus radiation therapy. *J Clin Oncol* 2006;24(18):5517.
14. Janoray G., Pointreau Y., Garaud P. et al. Long-term results of a multicenter randomized phase III trial of induction chemotherapy with cisplatin, 5-fluorouracil, ± docetaxel for larynx preservation. *J Natl Cancer Inst* 2015;108(4):d3v368. DOI: 10.1093/jnci/d3v368. PMID: 26681800.
15. Licitra L., Grandi C., Guzzo M. et al. Primary chemotherapy in resectable oral cavity squamous cell cancer: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2003;21(2):327–33. DOI: 10.1200/JCO.2003.06.146. PMID: 12525526.
16. Bossi P., Lo Vullo S., Guzzo M. et al. Preoperative chemotherapy in advanced resectable OSCC: long-term results of a randomized phase III trial. *Ann Oncol* 2014;25(2):462–6. DOI: 10.1093/annonc/mdt555.
17. Marta G.N., Riera R., Bossi P. et al. Induction chemotherapy prior to surgery with or without postoperative radiotherapy for oral cavity cancer patients: systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2015;51(17):2596–603. DOI: 10.1016/j.ejca.2015.08.007.
18. Patil V.M., Prabhash K., Noronha V. et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by surgery in very locally advanced technically unresectable oral cavity cancers. *Oral Oncol* 2014;50(10):1000–4. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2014.07.015.
19. Shah J.P., Gil Z. Current concepts in management of oral cancer – surgery. *Oral Oncol* 2009;45(4–5):394–401. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2008.05.
20. Zhong L.P., Zhang C.P., Ren G.X. et al. Randomized phase III trial of induction chemotherapy with docetaxel, cisplatin, and fluorouracil followed by surgery versus up-front surgery in locally advanced resectable oral squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2013;31(6):744–51. DOI: 10.1200/JCO.2012.43.8820.
21. Hitt R., Grau J.J., López-Pousa A. et al. A randomized phase III trial comparing induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy alone as treatment of unresectable head and neck cancer. *Ann Oncol* 2014;25(1):216–25. DOI: 10.1093/annonc/mdt461.
22. Burgu M., Leblanc J., Borel C. Any place left for induction chemotherapy for locally advanced head and neck squamous cell carcinoma? *Anticancer Drugs* 2018;29(4):287–94. DOI: 10.1097/CAD.0000000000000595.
23. Brockstein B., Haraf D.J., Rademaker A.W. et al. Patterns of failure, prognostic factors and survival in locoregionally advanced head and neck cancer treated with concomitant chemoradiotherapy: a 9-year, 337-patient, multi-institutional experience. *Ann Oncol* 2004;15(8):1179–86. DOI: 10.1093/annonc/mdh308.
24. Musin S., Vahitov M., Smolnikov A. et al. Lymph node dissection in staging and prognosis of oral cancer. *Eur J Cancer* 2016;60(1):E14. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.03.051.

Вклад авторов

Ш.И. Мусин, А.В. Султанбаев, К.В. Меньшиков, Ф.Ф. Муфазалов: разработка концепции научной работы с внесением интеллектуального содержания, написание текста статьи;
А.Ф. Насретдинов, О.В. Гончарова: анализ полученных данных с внесением интеллектуального содержания, написание текста статьи;
С.В. Осокин, М.М. Замилев: анализ полученных данных;
К.Е. Тимин: сбор данных для анализа.

Authors' contributions

Sh.I. Musin, A.V. Sultanbaev, K.V. Menshikov, F.F. Mufazalov: development of the concept of scientific work with the introduction of intellectual content, article writing;
A.F. Nasretidinov, O.V. Goncharova: analysis of the obtaining data with the introduction of intellectual content, article writing;
S.V. Osokin, M.M. Zamilov: data analysis;
K.E. Timin: obtaining data for analysis.

ORCID авторов / ORCID of authors

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

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

К.В. Меньшиков / K.V. Menshikov: <https://orcid.org/0000-0003-3734-2779>

Ф.Ф. Муфазалов / F.F. Mufazalov: <https://orcid.org/0000-0003-3450-2642>

А.Ф. Насретдинов / A.F. Nasretdinov: <https://orcid.org/0000-0001-8340-7962>

О.В. Гончарова / O.V. Goncharova: <https://orcid.org/0000-0001-6155-5358>

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

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

К.Е. Тимин / K.E. Timin: <https://orcid.org/0000-0001-9630-1972>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights. The patients gave written informed consent to the publication of their data.

Статья поступила: 23.06.2021. **Принята к публикации:** 25.08.2021.

Article submitted: 23.06.2021. **Accepted for publication:** 25.08.2021.

DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-4-50-57



Эффекты нутритивной поддержки, проводимой при лекарственном противоопухолевом лечении пациентов онкологического профиля

Е.В. Гамеева¹, А.М. Степанова¹, А.А. Костин²

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

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Контакты: Александра Михайловна Степанова stepanovas@list.ru,
Елена Владимировна Гамеева gameeva@yandex.ru

Введение. Нутритивная поддержка — важный компонент мультимодального лечения рака. В настоящее время известно, что правильное, рациональное питание, при необходимости дополненное введением нутриентов, способно поддерживать мышечную массу и функцию мышц, снизить частоту развития и степень тяжести осложнений на фоне комбинированного лечения злокачественных новообразований, ускорить восстановление. Полноценная нутритивная поддержка рассчитывается исходя из потребностей пациентов в энергии (30 ккал/кг массы тела в сутки), белке (1,5 г белка/кг массы тела в сутки) и эйкозопентаеновой жирной кислоте (2 г/сут).

Материалы и методы. В работе изучена динамика нутритивного статуса 632 онкологических больных, которые проходили лекарственное противоопухолевое лечение в Московском научно-исследовательском институте им. П.А. Герцена — филиале ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России в период с 2019 по 2021 г. Пациенты были разделены на 2 группы: основную ($n = 316$) и контрольную ($n = 316$). Больные, вошедшие в основную группу, получали полноценную нутритивную поддержку. В исследовании участвовали пациенты с подтвержденными злокачественными новообразованиями верхних отделов желудочно-кишечного тракта (пищевода и желудка), толстой и прямой кишки, головы и шеи, а также легких.

Результаты. Нутритивная терапия в процессе лекарственного противоопухолевого лечения позволила улучшить трофологический статус больных с опухолями головы и шеи, легких, верхних отделов желудочно-кишечного тракта и колоректальной области. В результате работы отмечена тенденция к увеличению массы тела больных в этих подгруппах, тогда как в контрольной группе произошло статистически достоверное снижение массы тела по сравнению с первоначальными показателями на 9,4; 9,5; 5,3 и 9,6 кг соответственно. Также полноценное клиническое питание способствовало увеличению уровня общего белка у пациентов с раком верхних отделов желудочно-кишечного тракта и толстой и прямой кишки на 4,0 и 3,7 г/л соответственно на уровне статистической тенденции. Уровень альбумина достоверно вырос на 6,6 г/л только у больных раком легких. Улучшение нутритивного статуса пациентов в процессе системной лекарственной терапии привело, в рамках статистической тенденции, к снижению частоты продления межкурсовых интервалов на 6 %, необходимости редукции доз лекарственных препаратов — на 0,2–3,4 %, что увеличило завершенность этапов противоопухолевого лечения на 2,9–11,1 %.

Заключение. Согласно результатам исследования, применение дополнительного специализированного (перорального энтерального) питания в процессе противоопухолевого лекарственного лечения способствует стабилизации массы тела и ее индекса, что, в свою очередь, приводит к улучшению переносимости терапии.

Ключевые слова: лекарственное лечение, нутритивная поддержка, клиническое питание, энтеральное питание, исходы лечения, нутритивная поддержка в онкологии

Для цитирования: Гамеева Е.В., Степанова А.М., Костин А.А. Эффекты нутритивной поддержки, проводимой при лекарственном противоопухолевом лечении пациентов онкологического профиля. Опухоли головы и шеи 2021;11(4): 50–7. DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-4-50-57.

Effects of nutritional support in cancer patients receiving chemotherapy

E.V. Galeeva¹, A.M. Stepanova¹, A.A. Kostin²

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

²Peoples' Friendship University of Russia; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia

Contacts: Alexandra Mikhailovna Stepanova stepanovas@list.ru,
Elena Vladimirovna Ganeeva gameeva@yandex.ru

Introduction. Nutritional support is an important component of multimodal cancer therapy. It is well known that proper nutrition supplemented by necessary nutrients can support muscles and their function, reduce the incidence and severity of complications associated with cancer therapy, and facilitate recovery. Proper nutritional support is planned according to patient's need for energy (30 kcal/kg body weight per day), protein (1.5 g protein/kg body weight per day), and eicosapentaenoic acid (2 g per day).

Materials and methods. We analyzed the dynamics of nutritional status of 632 cancer patients treated in P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute – a branch of the National Medical Radiology Research Center, Ministry of Health of Russia between 2019 and 2021. Study participants were divided into two groups: experimental ($n = 316$) and control ($n = 316$). Patients in the experimental group received proper nutritional support. This study included patients with confirmed gastrointestinal cancers (esophageal and gastric), colon cancer, head and neck cancer, and lung cancer.

Results. Nutritional therapy in the process of drug antitumor treatment has improved the trophological status of patients with tumors of the head and neck, lungs, upper gastrointestinal tract. As a result of the work, there was a tendency to increase the body weight of patients in these subgroups, whereas in the control group there was a statistically significant decrease in body weight compared to the initial indicators by 9.4; 9.5; 5.3 and 9.6 kg, respectively. Also, full clinical nutrition contributed to an increase in the level of total protein in patients with cancer of the upper gastrointestinal tract and colon and rectum by 4.0 and 3.7 g/l, respectively, at the level of statistical trend. The level of albumin significantly increased (by 6.6 g/l) only in patients with lung cancer.

Improved nutritional status of patients during their systemic therapy ensured a 6 % reduction in the frequency of intercycle periods, a 0.2–3.4 % reduction in the need for dosage correction, and a 2.9–11.1 % increase in the completeness of cancer therapy stages (trend).

Conclusion. Our findings suggest that additional specialized (oral or enteral) nutritional support during chemotherapy stabilizes body weight and its index, resulting, first of all, in improved tolerability of treatment.

Key words: drug treatment, nutritional support, clinical nutrition, enteral nutrition, treatment outcomes, nutritional support in oncology

For citation: Ganeeva E.V., Stepanova A.M., Kostin A.A. Effects of nutritional support in cancer patients receiving chemotherapy. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2021;11(4):50–7. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-4-50-57.

Введение

Манифестация онкологического процесса, а также агрессивные методы противоопухолевого лечения, в том числе цитотоксическая и цитостатическая терапия, часто негативно влияют на массу тела (МТ) и нутритивный статус пациентов. По данным различных источников, непреднамеренная потеря МТ и прогрессирующая нутритивная недостаточность (НН) зафиксированы более чем у половины пациентов со злокачественными новообразованиями [1–3]. Прогрессирование НН обуславливает необратимые структурно-функциональные изменения организма, которые усугубляют течение основного заболевания, влияют на исходы лечения, а также доказанно снижают качество жизни больных, оказывая сильное негативное воздействие на физические функции, психологическое благополучие и социальную жизнь.

Вопросы терапии НН и ее адекватной диагностики на ранних этапах мало отражены в отечественной литературе, а рутинная практика терапии данной патологии у пациентов со злокачественными новообразованиями зачастую ограничивается рекомендациями по соблюдению калоража питания, а также нутритивными интервенциями, проводимыми в рамках паллиа-

тивной помощи. Тем не менее на сегодняшний день существуют обширная научная база и клиническое обоснование внедрения таких интервенций на ранних этапах противоопухолевого лечения, а патогенетические механизмы, лежащие в основе развития синдрома анорексии-кахексии онкологических больных, хорошо изучены.

Многие авторы считают, что нутритивная поддержка (НП) необходима на всех стадиях заболевания и ее можно применять при использовании любой терапевтической стратегии [4]. Она помогает контролировать симптомы основного заболевания [3], уменьшает послеоперационные осложнения [2], сокращает продолжительность пребывания в стационаре [4–6], улучшает исходы лечения [2, 5, 7] и усиливает иммунорегуляторный ответ [8]. Нутритивная поддержка также способствует улучшению качества жизни пациентов.

В зарубежной клинической практике хорошо зарекомендовало себя применение параллельного подхода к диагностике и терапии НН на каждом этапе противоопухолевого лечения, предполагающего своевременную оценку на догоспитальном этапе нутритивных рисков и их адекватную коррекцию у онкологических пациентов

при помощи диетотерапии, дополнительного перорального энтерального питания и других нутритивных интервенций. Такой подход к лечению злокачественных опухолей способствует повышению шансов на положительный исход заболевания, улучшению качества жизни больных и снижению частоты развития осложнений. Однако в отечественных стандартах терапии этой группы пациентов отсутствуют единый общепризнанный подход к диагностике и лечению НН и протоколы динамического наблюдения этих больных, не предусматривается оценка нутритивного статуса при первичном осмотре пациента как в амбулаторных условиях, так и при госпитализации. Это обуславливает актуальность вопроса о разработке и внедрении в клиническую практику единой стратегии НП онкологических больных.

Материалы и методы

Мы оценили динамику нутритивного статуса 632 онкологических больных, которые проходили противоопухолевое лечение в Московском научно-исследовательском онкологическом институте им. П.А. Герцена — филиале ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России в период с 2019 по 2021 г. и у которых до начала специального противоопухолевого лечения была выявлена НН. Больные получали лекарственную терапию по поводу подтвержденных злокачественных новообразований верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (пищевода и желудка), области головы и шеи, легкого, толстой и прямой кишки. Нутритивная недостаточность у данных пациентов была обусловлена как лекарственной, так и опухолевой интоксикацией в связи с наличием у большинства из них очагов отдаленного метастазирования.

Пациенты были разделены на 2 группы: основную ($n = 316$) и контрольную ($n = 316$). В основной группе оценивали нутритивный статус больных на догоспитальном этапе и непрерывную НП на протяжении 6 мес в межцикловые периоды. Данные контрольной группы анализировали ретроспективно, НП не проводили. Характеристика пациентов, их распределение в зависимости от локализации опухолевого процесса, стадии онкологического процесса и степени НН представлены в табл. 1–3. Приведенные данные свидетельствуют о том, что основная и контрольная группы исследования сопоставимы по распространенности опухолевого процесса и степени НН ($p > 0,05$).

Оценку нутритивного статуса осуществляли с помощью диагностической шкалы для определения НН GLIM (Global Leadership Initiative on Malnutrition — Глобальная инициатива лидеров в области борьбы с недоеданием) [9].

Предметом исследования были нутритивный статус, количество гематологических и гастроинтестинальных

осложнений, соблюдение рекомендуемых дозоинтервальных режимов лекарственного лечения, согласно клиническим рекомендациям Минздрава России.

Суточную потребность в питании онкологических пациентов определяли по формулам в соответствии с клиническими рекомендациями ESPEN (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism, Европейская ассоциация клинического питания и метаболизма) [10, 11]:

Таблица 1. Характеристика пациентов со злокачественными новообразованиями

Table 1. Characteristics of cancer patients

Показатель Parameter	Основная группа ($n = 316$) Experimental group ($n = 316$)	Контрольная группа ($n = 316$) Control group ($n = 316$)	p
Возраст, лет Age, years	60,36 ± 11,14	59,31 ± 11,45	0,29
Пол, n : Sex, n : мужской male женский female	202 114	201 115	0,93
Индекс массы тела, $\text{кг}/\text{м}^2$ Body mass index, kg/m^2	25,40 ± 5,63	25,72 ± 4,93	0,49

Таблица 2. Распределение пациентов со злокачественными новообразованиями в зависимости от локализации опухолевого процесса

Table 2. Distribution of cancer patients receiving chemotherapy depending on their tumor location

Локализация опухоли Tumor location	Основная группа ($n = 316$), абс. (%) Experimental group, ($n = 316$), abs. (%)	Контрольная группа ($n = 316$), абс. (%) Control group ($n = 316$), abs. (%)
Голова, шея, гортаноглотка Head, neck, larynx	34 (10,8)	34 (10,8)
Желудочно-кишечный тракт: Gastrointestinal tract: пищевод esophagus желудок stomach толстая и прямая кишка colon and rectum	10 (3,2) 103 (32,5) 102 (32,3)	10 (5,0) 103 (25,5) 102 (37,2)
Легкие Lungs	67 (21,2)	67 (21,2)

- 30 ккал × кг МТ в сутки;
- 1,5 г белка × кг МТ в сутки;
- 2 г эйкозапентаеновой омега-3 жирной кислоты в сутки.

Таблица 3. Распределение пациентов со злокачественными новообразованиями в зависимости от стадии онкологического процесса и степени нутритивной недостаточности

Table 3. Distribution of cancer patients depending on their tumor stage and severity of malnutrition

Локализация опухоли Tumor location	Стадия, <i>n</i> Stage, <i>n</i>				Степень недостаточности питания, баллы по NRS Severity of malnutrition, NRS score	
	T1—2N0—1M0 (локализован- ный процесс) T1—2N0—1M0 (localized)		T>2N>1Mx или T _{любая} N _{любая} M1 (распространенный процесс) T>2N>1Mx or T _{any} N _{any} M1 (advanced)			
	Основная группа Experimental group	Контрольная группа Control group	Основная группа Experimental group	Контрольная группа Control group	Основная группа Experimental group	Контрольная группа Control group
Область головы и шеи Head and neck	4	5	30	29	2,6 ± 1,32	2,6 ± 1,32
Верхние отделы желудоч- но-кишечного тракта Upper gastrointestinal tract	5	6	108	107	2,01 ± 1,34	1,98 ± 1,42
Толстая и прямая кишка Colon and rectum	8	9	94	93	1,64 ± 0,93	1,68 ± 0,77
Легкие Lungs	14	8	53	59	2,7 ± 0,72	2,65 ± 1,72

Примечание. NRS – шкала Nutritional Risk Screening.

Note. NRS – scale Nutritional Risk Screening.

Для энтерального перорального (сипингового) питания использовали смесь «Суппортан Напиток» (Fresenius Kabi, Германия), содержащую 1,5 ккал в 1 мл, 10 г белка в 100 мл и 0,5 г эйкозапентаеновой омега-3 жирной кислоты в 100 мл. Среднее время НП составило 179 сут.

Во время первичного обращения пациентов основной группы проводили скрининг НН. В случае подтверждения ее наличия помимо стандартных рекомендаций по коррекции диеты и физической нагрузке им назначали дополнительное пероральное энтеральное питание в виде сиппинга на межцикловый период. В дальнейшем оценку эффективности НП и коррекцию рекомендуемой суточной дозы сиппингового питания осуществляли одновременно с анализом результативности противоопухолевого лечения. Контроль плана выполнения и состава НП проводили не реже 1 раза в 21 день.

Оценку потребляемой пациентами пищи в контрольной группе проводили ретроспективно по данным о назначаемой диете из истории болезни. Максимальный объем калорий и белка рассчитывали на основании приказа Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России от 29.05.2017 № 47 «Об организации лечебного питания».

С целью оценки эффективности и безопасности проведения НП во время лекарственного лечения был

выполнен анализ 2 групп осложнений: гастроинтестинальных (дисгевзия, отказ от приема энтеральной смеси, чувство переполнения желудка, тяжести в эпигастральной области, тошнота, рвота, метеоризм, диарея, констипация на фоне приема сиппингового питания) и общих. Оценивали количество случаев редукции дозы химиотерапевтических агентов и случаев удлинения межциклового периода лечения, связанных с неприемлемой токсичностью цитостатических препаратов.

Результаты

В обеих группах исходные антропометрические и лабораторные параметры на момент первичного обращения были сопоставимы. Однако у больных, которым проводили НП параллельно с лекарственным лечением, нутритивный статус значительно улучшился: увеличились такие показатели, как МТ, индекс массы тела (ИМТ), концентрации общего белка и альбумина, а также была достигнута достоверная стабилизация показателей, отражающих токсичность проводимого лечения (абсолютное содержание нейтрофилов и тромбоцитов, концентрация гемоглобина крови на протяжении всего исследуемого периода). Антропометрические показатели пациентов, получавших дополнительное пероральное питание, в целом оставались более стабильными на протяжении периода наблюдения по сравнению с группой контроля.

В основной группе у пациентов с опухолями головы и шеи (ОГШ) на момент начала исследования

средняя МТ была равна $71,4 \pm 14,8$ кг, на момент окончания лечения — $73,9 \pm 13,6$ кг. Таким образом, прирост МТ составил $2,5 \pm 3,1$ кг. Различия были статистически недостоверными ($p = 0,5$). В контрольной группе за период исследования средняя потеря МТ составила $9,4 \pm 2,7$ кг ($p = 0,02$).

При сравнении средней МТ пациентов обеих групп на момент начала лечения данные были сопоставимы ($p = 0,33$). На момент его завершения различия оказались статистически достоверными. Прирост МТ составил 3,5 % в основной группе против ее снижения в контрольной группе на 13,2 % ($p = 0,02$).

Как и в случае с МТ, ИМТ в основной группе незначительно вырос, а в контрольной группе он снизился. Однако, если прирост ИМТ в основной группе был статистически недостоверным ($p = 0,5$), то в группе ретроспективного контроля отмечалась достоверная отрицательная динамика этого показателя среднего уровня: в среднем ИМТ снизился на $-3,2 \pm 0,9$ кг/м² ($p < 0,01$). Также НП позволила достоверно увеличить уровень общего белка за период исследования: прирост этого показателя составил $5,1 \pm 12,1$ г/л ($p = 0,1$).

У пациентов с ОГШ мы не получили достоверного изменения концентрации альбумина в сыворотке крови: отмечалось его недостоверное снижение в среднем на $3,1 \pm 10,3$ г/л, как и показателей сывороточных трансаминаз. Различия были статистически недостоверными.

При исследовании показателей анаболизма-катаболизма не было выявлено статистически достоверных изменений уровней мочевины и креатинина: только у пациентов контрольной группы уровень креатинина в процессе системного противоопухолевого лечения достоверно увеличился (прирост составил $13,3 \pm 14,3$ мкмоль/л; $p < 0,01$). Также отмечено достоверное снижение концентрации глюкозы в сыворотке крови в группе контроля (на $0,7 \pm 1,3$ ммоль/л; $p = 0,01$).

При оценке динамики показателей общеклинического анализа крови отмечено достоверное снижение уровня лейкоцитов в группе контроля: на момент окончания лечения он уменьшился в среднем на $-0,7 \pm 2,0 \times 10^9$ /л ($p = 0,04$). Достоверного влияния НП на относительное и абсолютное число лимфоцитов и нейтрофилов выявлено не было.

Было отмечено положительное влияние НП на уровень тромбоцитов: его прирост в основной группе составил в среднем $14,5 \pm 84,5 \times 10^9$ /л, разница значений этого показателя по сравнению с контрольной группой была недостоверной ($p = 0,3$). В группе контроля отмечалась отрицательная динамика данного показателя: в среднем он уменьшился на $-72,2 \pm 76,3 \times 10^9$ /л. Разница в значении прироста уровня тромбоцитов по сравнению с контрольной группой также оказалась недостоверной ($p = 0,38$). Выраженного влияния НП на уровень эритроцитов и концентрацию гемоглобина отмечено не было.

У пациентов с раком легкого, которым проводилась системная лекарственная терапия, также было отмечено достоверное увеличение МТ и ИМТ за период исследования: прирост этих показателей составил $1,0 \pm 2,9$ кг ($p = 0,7$) и $0,5 \pm 1,1$ кг/м² ($p = 0,05$) соответственно. В контрольной группе наблюдалось снижение данных показателей на $-9,5 \pm 8,5$ кг ($p < 0,01$) и $-3,2 \pm 3,2$ кг/м² ($p < 0,01$) соответственно. В основной группе отмечен прирост сывороточного альбумина, который составил $6,6 \pm 8,3$ г/л ($p < 0,01$). В контрольной группе наблюдались снижение уровня альбумина на $-2,6 \pm 2,7$ г/л ($p = 0,03$), повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) — в среднем на $2,0 \pm 5,9$ МЕ/л ($p = 0,02$), аспартатаминотрансферазы (АСТ) — на $5,5 \pm 5,9$ МЕ/л ($p < 0,01$), креатинина — в среднем на $11,1 \pm 22,1$ мкмоль/л ($p < 0,01$).

При анализе изменений общеклинических показателей крови было отмечено отрицательное влияние отсутствия НП на уровни лейкоцитов и эритроцитов в группе контроля. В среднем эти показатели снизились на $0,6 \pm 1,6 \times 10^9$ /л и $7,8 \pm 20,4$ г/л соответственно ($p = 0,02$). Также выявлено положительное воздействие НП на уровень тромбоцитов в основной группе: прирост составил $45,8 \pm 109,1 \times 10^9$.

В группе пациентов с опухолями верхних отделов ЖКТ, получавших НП, отмечено увеличение МТ и ИМТ в процессе лечения. Прирост этих показателей составил $3,3 \pm 4,9$ кг и $1,2 \pm 1,8$ кг/м² соответственно, однако разница не была достоверной ($p = 0,1$). В группе контроля снижение МТ и ИМТ было достоверным и составило $5,3 \pm 14,9$ кг ($p = 0,04$) и $1,8 \pm 5,0$ кг/м² ($p = 0,05$) соответственно. Отмечена выраженная положительная динамика уровня общего белка при дополнительном назначении энтерального питания на фоне системной терапии: прирост оказался равен $4,0 \pm 13,7$ г/л ($p < 0,01$). Прирост концентрации альбумина составил $1,1 \pm 8,4$ г/л, но был статистически недостоверным. Наблюдалось достоверное различие уровней альбумина на момент окончания лечения ($p = 0,04$) в основной и контрольной группах, тогда как на момент начала данные по этому показателю были сопоставимы ($p = 0,53$). Иных статистически значимых результатов динамики биохимических показателей крови не получено.

Отсутствие НП оказало негативное влияние на уровень лейкоцитов в группе контроля: он снизился в среднем на $0,5 \pm 1,5 \times 10^9$ /л ($p = 0,02$). У пациентов с опухолями верхних отделов ЖКТ отмечено выраженное положительное влияние НП на уровень абсолютного числа нейтрофилов: прирост этого показателя составил $0,3 \pm 1,2 \times 10^9$ /л ($p < 0,01$). Также отмечалась выраженная отрицательная динамика уровня тромбоцитов в группе контроля: его снижение составило в среднем $3,5 \pm 80,6 \times 10^9$ ($p < 0,01$).

Биохимические показатели крови — уровни АЛТ, АСТ, мочевины, креатинина и глюкозы — оценивались

во всех группах. Отсутствие их динамики свидетельствует о безопасности НП онкологических пациентов. Достоверного изменения показателей общего анализа крови — уровня лейкоцитов, эритроцитов и гемоглобина — отмечено не было.

При оценке динамики антропометрических показателей у пациентов с раком прямой и толстой кишки отмечено достоверное уменьшение средней МТ за период системной терапии на $-9,6 \pm 2,1$ кг ($p = 0,04$), а также снижение уровня ИМТ на $-3,3 \pm 0,9$ кг/м² ($p < 0,01$). Уровень общего белка достоверно увеличился в среднем на $3,7 \pm 15,8$ г/л ($p < 0,01$), в то время как в группе контроля уменьшение этого показателя было статистически недостоверным. Концентрация альбумина у пациентов контрольной группы оказалась достоверно ниже к моменту окончания лечения по сравнению с пациентами основной группы. Снижение этого показателя в среднем составило $-3,1 \pm 10,8$ г/л ($p < 0,01$). Уровни сывороточных трансаминаз, глюкозы и показатели анаболизма-катаболизма оставались в пределах референтных значений в обеих группах на протяжении всего периода наблюдения.

Было отмечено выраженное положительное влияние НП на уровень абсолютного числа нейтрофилов. В основной группе данный показатель достоверно повысился в среднем на $0,5 \pm 1,2 \times 10^9$ /л, в то время как в группе контроля отмечалось его достоверное снижение в среднем на $0,2 \pm 1,3 \times 10^9$ /л ($p < 0,01$). Также наблюдалась положительная динамика концентрации тромбоцитов в основной группе: средний прирост этого показателя составил $41,2 \pm 107,9 \times 10^9$ ($p < 0,01$). Концентрация эритроцитов в группе контроля достоверно снизилась в среднем на $-0,7 \pm 1,7 \times 10^{12}$ ($p < 0,01$). Других значимых изменений показателей выявлено не было.

В рамках исследования также был проведен детальный анализ суточного рациона пациентов основной группы на этапе проведения циклов лекарственного лечения. На всех этапах терапии среднее потребление энергии было не менее 28,6 ккал/кг МТ в сутки, а белка — не менее 1,3 г/кг МТ в сутки. Согласно полученным данным, добавление сиппингового питания в рацион онкологических пациентов в межцикловой период лекарственного лечения привело к значимому увеличению суточного потребления пищи и достоверному повышению калорийности рациона у всех больных со злокачественными образованиями, особенно с ОГШ.

Для оценки эффективности и безопасности использования дополнительного, искусственного питания на этапах лекарственного лечения онкологических пациентов проведена оценка возникших в процессе терапии осложнений. В ходе анализа гастроинтестинальных осложнений выявлено, что переносимость сиппингового питания у абсолютного числа больных была хорошей или удовлетворительной. Частота гастро-

интестинальных осложнений в основной группе в зависимости от локализации опухоли представлена в табл. 4, а частота общих осложнений — в табл. 5. Согласно полученным данным по всем параметрам (продление интервала между циклами, редукция дозы химиопрепаратов, завершенность циклов противоопухолевого лечения), наблюдается тенденция к их улучшению во всех подгруппах основной группы по сравнению с контрольной. Снижение частоты удлинения межциклового интервала у пациентов с опухолями ОГШ, легких, верхних отделов ЖКТ и прямой и толстой кишки составило 6, 8, 5 и 1 % соответственно, а уменьшение редукции дозы — 1,8; 3,4; 0,8 и 0,2 % соответственно.

Таблица 4. Частота гастроинтестинальных осложнений в основной группе пациентов со злокачественными новообразованиями в зависимости от локализации опухоли (% от общего числа циклов лекарственной терапии)

Table 4. Incidence of gastrointestinal complications in the experimental group of cancer patients depending on tumor location (% of the total number of drug therapy cycles)

Осложнение Complication	Локализация опухоли Tumor location			
	Область головы и шеи (n = 155) Head and neck (n = 155)	Легкие (n = 275) Lungs (n = 275)	Желудочно- кишечный тракт (n = 985) Gastroin- testinal tract (n = 985)	Толстая и прямая кишка (n = 984) Colon and rectum (n = 984)
Рвота Vomiting	7,1	16,4	1,6	3,3
Чувство тяжести в эпигастраль- ной области Epigastric heaviness	72,3	86,2	77,3	60,1
Диспепси- ческие расстройства Dyspepsia	71,6	41,8	9,3	9,2
Метеоризм Flatulence	4,5	12	2,3	1,8
Диарея Diarrhea	1,3	3,3	0,8	1,7
Констипация Constipation	1,9	0	0,4	0,6
Отказ от приема пищи/ дисгевзия Refusal to eat/dysgeusia	7,7	8,7	3,4	0,9

Таблица 5. Частота осложнений в основной и контрольной группах в зависимости от локализации опухоли (% от общего числа циклов лекарственной терапии)

Table 5. The frequency of complications in the main and control groups, depending on the location of the tumor (% of the total number of cycles of drug therapy)

Показатель Parameter	Основная группа Experimental group				Контрольная группа Control group			
	Пациенты с ОГШ Patients with HNT	Пациенты с раком легких Patients with lung cancer	Пациенты с опухолями верхних отделов ЖКТ Patients with tumors of the upper GIT	Пациенты с опухолями толстой и прямой кишки Patients with tumors of the colon and rectum	Пациенты с ОГШ Patients with HNT	Пациенты с раком легких Patients with lung cancer	Пациенты с опухолями верхних отделов ЖКТ Patients with tumors of the upper GIT	Пациенты с опухолями толстой и прямой кишки Patients with tumors of the colon and rectum
Пролонгация межциклов-го интервала Prolonged intercycle period	34,8	42,9	47,0	13,0	40,4	50,4	51,6	13,6
Редукция дозы препарата Dosage reduction	5,2	6,5	11,5	0,7	7,0	9,9	12,3	0,9
Завершенность лекарственного лечения Completed pharmacotherapy	69,6	72,0	73,0	80,4	60,8	60,8	67,3	77,4

Примечание. ОГШ — опухоли головы и шеи; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт.

Note. HNT — head and neck tumors; GIT — gastrointestinal tract.

Обсуждение

Согласно результатам анализа вышеописанных осложнений, наиболее частым побочным эффектом у всех пациентов со злокачественными новообразованиями, вошедших в исследование, являлась тошнота (31,7 %). При этом большинство больных, у которых наблюдалось данное осложнение, проходили лечение по поводу ОГШ (в основной группе) и верхних отделов ЖКТ (в контрольной группе). У пациентов с раком легкого чаще, чем в остальных подгруппах, отмечались приступы рвоты.

При локализации злокачественных опухолей в колоректальной области основной причиной развития НН являются прогрессирующие процессы инволютивной мальдигестии, которые препятствуют нормальному всасыванию нутриентов в нижних отделах ЖКТ даже при сохранении привычного объема потребления пищи. Пациенты с опухолью этой локализации реже остальных проявляли жалобы на тошноту или позывы к рвоте, однако частота редукции доз химиопрепаратов и смещение межциклового интервала в большую сторону в этой подгруппе превысила 20 % от общего количества случаев.

В своей работе нам удалось показать, что дополнительное пероральное питание в виде сипингов положительно влияет на изменение нутритивного статуса

пациентов, находящихся в процессе лекарственной противоопухолевой терапии, а также способствует сохранению оптимального дозоинтервального режима лечения и увеличивает приверженность пациентов к лечению.

Заключение

Полученные результаты позволяют сделать вывод, что применение дополнительного специализированного (перорального энтерального) питания в процессе противоопухолевого лекарственного лечения способствует стабилизации МТ и ИМТ пациентов. Это, в свою очередь, приводит к улучшению переносимости проводимой терапии.

Отсутствие достоверной динамики биохимических показателей крови, таких как уровни АСТ, АЛТ, креатинина и мочевины, свидетельствует о безопасности НП у онкологических пациентов в процессе лекарственного противоопухолевого лечения.

Дополнительное пероральное питание в виде сипингов положительно влияет на нутритивный статус пациентов, проходящих лекарственную противоопухолевую терапию. Также наблюдается уменьшение гастроинтестинальных симптомов, общего состояния и психоэмоционального фона

больных. Таким образом, адекватная НП способствует сохранению оптимального дозоинтервального

режима химиотерапии и увеличивает приверженность пациентов к лечению.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Амирджанова В.Н., Эрлес Ш.Ф. Валидация русской версии общего опросника EuroQol-5D (EQ-5D). Научно-практическая ревматология 2007;45(3):69–76. [Amirdzhanova V.N., Erdes S.F. Validation of the Russian version of the EuroQol-5D (EQ-5D) general questionnaire. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Scientific and Practical Rheumatology 2007; 45(3):69–76. (In Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2007-691.
2. Белоусов Ю.Б., Белоусов Д.Ю., Комарова В.П. Основы фармакоэкономических исследований. М.: ОКИ, 2000. 87 с. [Belousov Yu.B., Belousov D.Yu., Komarova V.P. Fundamentals of pharmaco-economic research. Moscow: OKI, 2000. 87 p. (In Russ.)].
3. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ). Отчет о встрече с призывом к действию «Реабилитация 2030-А». ВОЗ, 2017. Доступно по: <https://www.who.int/initiatives/rehabilitation-2030>. [World Health Organization (WHO). Report on the call-to-action meeting «Rehabilitation 2030-A». WHO, 2017. Available at: <https://www.who.int/initiatives/rehabilitation-2030>. (In Russ.)].
4. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (Заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. [Malignant neoplasms in Russia in 2019 (Morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute – branch of the Federal State Budgetary Institution «NMIC of Radiology», the Ministry of Health of Russia, 2020. (In Russ.)].
5. ВОЗ. Рак. Основные факты. Доступно по: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cancer>. [WHO. Cancer. Basic facts. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cancer>. (In Russ.)].
6. Гамеева Е.В., Хороненко В.Э., Шеметова М.М. Нутритивная недостаточность и терапия онкологических пациентов. Современный взгляд на проблему. Сибирский онкологический журнал 2020;19(2):116–24. [Ganeeva E.V., Khoronenko V.E., Shemetova M.M. Nutritional insufficiency and therapy of oncological patients. A modern view of the problem. Sibirskij onkologicheskij zhurnal = Siberian Journal of Oncology 2020;19(2):116–24. (In Russ.)]. DOI: 10.21294/1814-4861-2020-19-2-116-124.
7. Голощапов О.В., Кучер М.А., Кубит В.Я. и др. Эффекты и роль дипептида глутамина в интенсивной терапии осложнений полихимиотерапии. В кн.: Сборник тезисов докладов VII Межрегиональной научно-практической конференции «Искусственное питание и инфузионная терапия больных в медицине критических состояний». Великий Новгород, 2007. С. 19–21. [Goloshchapov O.V., Kucher M.A., Kubit V.Ya. et al. Effects and role of glutamine dipeptide in intensive therapy of complications of polychemotherapy. In: Collection of abstracts of the VII Inter-regional scientific and practical Conference “Artificial nutrition and infusion therapy of patients in critical condition medicine”. Veliky Novgorod, 2007. Pp. 19–21. (In Russ.)].
8. ГОСТ Р 56044–2014 Оценка медицинских технологий. Общие положения. Доступно по: <https://internet-law.ru/gosts/gost/57547/>. [GOST R 56044–2014 Evaluation of medical technologies. General provisions. Available at: <https://internet-law.ru/gosts/gost/57547/>. (In Russ.)].
9. Cederholm T., Jensen G.L., Correia M.I.T.D. et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition – a consensus report from the global clinical nutrition community. Clin Nutr 2019;38(1):1–9. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.08.002.
10. Arends J., Bachmann P., Baracos V. et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. Clin Nutr 2017;36(1):11–48. DOI: 10.1016/j.clnu.2016.07.015.
11. Muscaritoli M., Arends J., Bachmann P. et al. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer. Clin Nutr 2021;40(5):2898–2913. DOI: 10.1016/j.clnu.2021.02.005.

Вклад авторов

Е.В. Гамеева: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи;
А.А. Костин: разработка дизайна исследования, написание текста статьи;
А.М. Степанова: получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи.

Authors' contribution

E.V. Gameeva: development of research design, obtaining data for analysis, analysis of the data obtained, article writing;
A.A. Kostin: development of research design, writing the text of the article;
A.M. Stepanova: obtaining data for analysis, analyzing the data obtained, reviewing publications on the topic of the article, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.В. Гамеева / E.V. Galeeva: <https://orcid.org/0000-0002-8509-4338>
А.М. Степанова / A.M. Stepanova: <https://orcid.org/0000-0001-8085-8645>
А.А. Костин / A.A. Kostin: <https://orcid.org/0000-0002-0792-6012>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Все пациенты дали письменное информированное согласие на публикацию результатов и своих данных.

Compliance with patient rights. All patients signed a written informed agreement for publication results and personal information.

Статья поступила: 29.11.2021. Принята к публикации: 26.12.2021.

Article submitted: 29.11.2021. Accepted for publication: 26.12.2021.

DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-4-58-63



К вопросу об оптимальной последовательности терапии пациентов с рецидивирующим/метастатическим плоскоклеточным раком головы и шеи в свете результатов исследования TPExtreme (GORTEC 2014–01)

А.М. Мудунов*Клинический госпиталь «Лапино»; Россия, 143081 Московская обл., Одинцовский р-н, д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111***Контакты:** Али Мурадович Мудунов ali.mudunov@inbox.ru

Результаты исследования KEYNOTE-048 стали основанием для смены стандарта терапии 1-й линии рецидивирующего/метастатического плоскоклеточного рака головы и шеи (ПРГШ) с включением пембролизумаба. Однако данное исследование не показало заметного повышения показателей безрецидивной выживаемости у пациентов, получавших данный препарат в качестве монотерапии или в комбинации с химиотерапией как при наличии экспрессии PD-L (CPS >1), так и при ее отсутствии (CPS <1). Последнее обуславливает необходимость оценки существующих в настоящее время опций в лечении ПРГШ.

В 2014 г. стартовало открытое мультицентровое рандомизированное исследование TPExtreme II фазы по изучению эффективности нового режима 1-й линии терапии неоперабельного местнорецидивирующего и метастатического ПРГШ. Пациенты исследуемой группы получали химиотерапию по схеме TPEX: доцетаксел в дозе 75 мг/м², цисплатин в дозе 75 мг/м², цетуксимаб в дозе 400 мг/м² в 1-й день (далее еженедельно 250 мг/м²). Всего выполняли 4 цикла химиотерапии с последующей поддержкой цетуксимабом каждые 2 нед в дозе 500 мг/м², вплоть до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности. Группа контроля получала химиотерапию в режиме EXTREME. Эффект противоопухолевого лечения оценивали каждые 8 нед. В исследование был включен 541 пациент (271 больной – в группу TPEX, 270 больных – в группу EXTREME). Медиана времени наблюдения составила 34,4 мес в группе TPEX и 30,2 мес в группе EXTREME, медиана общей выживаемости – 14,5 мес (95 % доверительный интервал (ДИ) 12,5–15,7) и 13,4 мес (95 % ДИ 12,2–15,4) соответственно (отношение рисков (ОР) 0,89; 95 % ДИ 0,74–1,08; $p = 0,23$). Показатели выживаемости без прогрессирования в группах TPEX и EXTREME значимо не различались (ОР 0,9; 95 % ДИ 0,75–1,07). Также не было выявлено значимых различий в частоте объективных ответов. Переносимость лечения и качество жизни пациентов были значительно лучше в исследуемой группе. Авторы сделали вывод, что режим TPEX может быть альтернативой режиму EXTREME в 1-й линии терапии пациентов с рецидивным/метастатическим ПРГШ. Согласно результатам исследования KEYNOTE-048, частота прогрессирования заболевания у пациентов, получавших пембролизумаб в качестве монотерапии (общая популяция), была намного больше, чем в группе больных, которым проводили терапию в режиме EXTREME (41 % против 12 %). Это, в свою очередь, ассоциировалось с ухудшением выживаемости без прогрессирования в исследуемой группе. Применение ингибиторов контрольных точек в качестве монотерапии в общей популяции пациентов с ПРГШ дает положительный эффект только в определенной подгруппе: при CPS >20. Post-hoc-анализ данных исследования TPExtreme продемонстрировал самые лучшие на сегодня результаты по показателям медианы общей выживаемости у пациентов, получавших последовательно терапию с применением режимов химиотерапии с включением цетуксимаба в 1-й линии и ингибиторов контрольных точек во 2-й линии терапии после развития прогрессирования заболевания на фоне предшествующей линии лечения (19,4 мес для режима EXTREME и 21,9 мес для режима TPEX).

Данные исследования TPExtreme демонстрируют возможность более продолжительного контроля над заболеванием в общей популяции пациентов в случае последовательного применения режимов с включением цетуксимаба в 1-й линии и ингибиторов контрольных точек во 2-й линии терапии прогрессирующего/метастатического плоскоклеточного рака головы и шеи.

Ключевые слова: опухоли головы и шеи, иммунотерапия, химиотерапия, 1-я линия терапии, прогрессирующий плоскоклеточный рак

Для цитирования: Мудунов А.М. К вопросу об оптимальной последовательности терапии пациентов с рецидивирующим/метастатическим плоскоклеточным раком головы и шеи в свете результатов исследования TPEXtreme (GORTEC 2014–01). Опухоли головы и шеи 2021;11(4):58–63. DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-4-58-63.

Choice of optimal therapeutic sequence in treatment of patients with progressive/metastatic squamous cell cancer of the head and neck in the light of TPEX study results

A.M. Mudunov

Lapino Clinical Hospital; 111 1st Uspenskoe Shosse, Lapino Village, Odintsovo Dist., Moscow Region 143081, Russia

Contacts: Ali Muradovich Mudunov aly.mudunov@inbox.ru

KEYNOTE-048 study results became basis for changing standard of care in the 1st line treatment of patients with recurrent/metastatic squamous cell cancer of the head and neck (SCCHN). However, there were no significant improvement in the progression free survival for patients receiving pembrolizumab as a monotherapy or in combination with chemotherapy in both group of patients, with PD-L expression (CPS >1) and without it (CPS <1). The latter lead to reassess existing treatment options for patients with progressive recurrent/metastatic SCCHN.

TPEXtreme study started in 2014 as an open multicenter randomized II phase trial to assess efficacy of a new chemotherapy regimen for the treatment of inoperable recurrent/metastatic SCCHN. Patients in the experimental arm received TPEX regimen: docetaxel 75 mg/m², cisplatin 75 mg/m² and cetuximab 400 mg/m² on the 1st day (further 250 mg/m² weekly). Four cycles of TPEX were planned totally with further cetuximab maintenance every 2 week (500 mg/m²) until progression or unfit toxicity. Control arm received EXTREME regimen. Therapeutical effect assessed every 8 weeks. 541 patients were enrolled in study totally (271 patients TPEX arm and 270 patients EXTREME arm). Median follow-up were 34.4 months in the TPEX arm and 30.2 months in the EXTREME arm, overall survival 14.5 months (95 % confidence interval (CI) 12.5–15.7) and 13.4 months (95 % CI 12.2–15.4) respectively (hazard ratio (HR) 0.89, 95 % CI 0.74–1.08; $p = 0.23$). Progression-free survival didn't differ significantly in both groups (HR 0.9, 95 % CI 0.75–1.07). There was no significant difference in objective response rate in both treatment groups. TPEX regimen had favorable safety profile. Quality of life was better in experimental arm also. Authors made conclusion that TPEX regimen could provide an alternative to standard of care with the EXTREME regimen in the first-line treatment of patients with recurrent or metastatic SCCHN, especially for those who might not be good candidates for up-front pembrolizumab treatment. According to KEYNOTE-048 study results, the rate of progression was much higher in patients who received pembrolizumab as a monotherapy (total population) compared to patients received EXTREME (41 % vs 12 %). As a result, the latter led to worsening of progression-free survival in pembrolizumab arm. Pembrolizumab as a monotherapy gives positive effect only in patients with certain level of PD-L expression (CPS >20) in total population. Post-hoc analysis of TPEXtreme study demonstrated the most benefit results until now for patients who received consequently cetuximab contained chemotherapy regimens as a first line followed by immunotherapy for the second line in this patients group (overall survival 19.4 months for EXTREME arm and 21.9 months for TPEX arm).

Thus TPEXtreme study results demonstrates opportunity for better disease control in patients receiving cetuximab in first line and immunotherapy as second line treatment in total population for patients with recurrent/metastatic SCCHN.

Key words: head and neck tumors, immunotherapy, chemotherapy, 1st line therapy, progressive squamous cell carcinoma

For citation: Mudunov A.M. Choice of optimal therapeutic sequence in treatment of patients with progressive/metastatic squamous cell cancer of the head and neck in the light of TPEX study results. Opuholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2021;11(4):58–63. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-4-58-63.

Введение

Лечение пациентов с неоперабельным рецидивирующим/метастатическим плоскоклеточным раком головы и шеи (ПРГШ) — сложная проблема современной онкологии. Показатель 1-летней смертности пациентов с данной патологией достигает 45 %, что свидетельствует о крайне агрессивном течении этого заболевания [1]. Современные рекомендации по лечению пациентов с рецидивирующим/метастатическим ПРГШ предполагают возможность проведения 2 последовательных линий лекарственной терапии с учетом

прогрессирования заболевания после предшествующего лечения [2].

Стандартом 1-й линии лечения пациентов с рецидивирующим/метастатическим ПРГШ до появления иммунотерапии был режим EXTREME (цисплатин, 5-фторурацил, цетуксимаб с еженедельной поддержкой после окончания основного курса). Несмотря на хороший непосредственный эффект этой схемы, медиана общей выживаемости (ОВ) при использовании данной тактики составляет 10,1 мес, а выживаемости без прогрессирования (ВБП) — 5,6 мес. К тому же наблюдается

выраженная токсичность проводимого лечения [3]. В связи с этим продолжается поиск более эффективных режимов лекарственной терапии, имеющих меньшую токсичность.

На основании результатов исследования KEY-NOTE-048 в 2020 г. режим EXTREME был заменен на режимы терапии, включающие применение пембролизумаба, которые стали новым стандартом терапии 1-й линии в связи с улучшением показателей ОВ. В то же время не было отмечено заметного повышения показателей безрецидивной выживаемости у пациентов, получавших пембролизумаб в качестве монотерапии или в комбинации с препаратами платины и фторурацила, при наличии экспрессии PD-L по показателю комбинированного уровня экспрессии (CPS >1). Та же картина наблюдалась у больных с отсутствием экспрессии PD-L (CPS <1) [4, 5]. Это обуславливает необходимость оценки существующих в настоящее время опций в лечении прогрессирующего/метастатического ПРГШ.

В 2014 г. стартовало открытое мультицентровое рандомизированное исследование TPExtreme II фазы по изучению эффективности нового режима 1-й линии терапии неоперабельного местнорецидивирующего и метастатического ПРГШ. В эксперименте приняли участие 68 центров Испании, Франции и Германии [6].

Материалы и методы

Основными критериями включения пациентов в исследование были: возраст 18–70 лет, наличие гистологически подтвержденного диагноза «ПРГШ» (рак полости рта, ротоглотки, гортани и гортаноглотки), неоперабельного местнорегионарного рецидива и/или отдаленных метастазов, не более 1 балла по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group, Восточной кооперативной онкологической группы), сохранная функция внутренних органов. Из исследования исключались пациенты с ранним рецидивом после проведенного первичного лечения (химиотерапии (ХТ), лучевой терапии или операции, проведенных в течение последних 6 мес).

Пациенты исследуемой группы получали ХТ по схеме TPEX: доцетаксел в дозе 75 мг/м² в качестве 1-часовой внутривенной инфузии в 1-й день, цисплатин в дозе 75 мг/м² также в качестве 1-часовой внутривенной инфузии в 1-й день, цетуксимаб в дозе 400 мг/м² в 1-й день (внутривенная инфузия со скоростью не более 5 мг/мин, далее еженедельно в дозе 250 мг/м² со скоростью не более 10 мг/м²) в 1, 8 и 15-й дни. Введение цетуксимаба прекращалось за 1 ч до введения цисплатина, после которого проводилась инфузия доцетаксела. Всего выполняли 4 цикла ХТ с интервалом в 21 день с системной поддержкой гранулоцитарными колониестимулирующими факторами (Г-КСФ) после каждого курса. В случае достижения контроля над заболеванием про-

водилась поддержка цетуксимабом каждые 2 нед в дозе 500 мг/м² вплоть до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности.

Группа контроля получала ХТ в режиме EXTREME (фторурацил в дозе 4000 мг/м² в качестве внутривенной 96-часовой непрерывной инфузии в 1–4-й дни, цисплатин в дозе 100 мг/м² в качестве 1-часовой внутривенной инфузии в 1-й день, цетуксимаб в режиме, аналогичном исследуемой группе). Всего в контрольной группе было проведено 6 курсов ХТ с интервалом в 21 день (поддержка Г-КСФ не являлась стандартом сопроводительной терапии для режима EXTREME). В контрольной группе, в отличие от исследуемой группы, поддержка цетуксимабом выполнялась еженедельно в дозе 250 мг/м² также до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности.

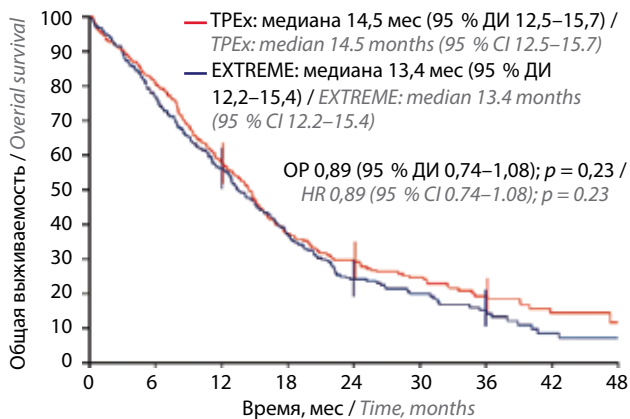
Эффект противоопухолевой терапии оценивали каждые 8 нед с помощью компьютерной и магнитно-резонансной томографии области шеи, грудной клетки и брюшной полости. У пациентов с первичной локализацией опухоли в области ротоглотки определяли наличие вируса папилломы человека в опухолевой ткани (с помощью хромогенной гибридизации *in situ* ДНК вируса папилломы человека 16, 18, 33-го типов). Также в ходе исследования оценивали качество жизни пациентов с помощью опросника качества жизни EORTC QLQ-C30 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire core 30-questions) перед началом лечения и на 12, 18 и 26-й неделях терапии.

Первичной конечной точкой считалась ОВ в качестве вторичных конечных точек выбраны ВВП, время до прогрессирования, частота объективного ответа на 12-й неделе лечения, качество жизни, приверженность к проводимой терапии и безопасность лечения.

Результаты

С октября 2014 г. по ноябрь 2017 г. в исследование был включен 541 пациент (271 больной — в группу TPEX, 270 — в группу EXTREME). Окончательный анализ проведен в декабре 2019 г. Медиана времени наблюдения за пациентами составила 34,4 мес в группе TPEX и 30,2 мес в группе EXTREME, медиана ОВ — 14,5 мес (95 % доверительный интервал (ДИ) 12,5–15,7) и 13,4 мес (95 % ДИ 12,2–15,4) соответственно (отношение рисков (ОР) 0,89; 95 % ДИ 0,74–1,08; $p = 0,23$) (рис. 1).

Выживаемость без прогрессирования в группах TPEX и EXTREME значимо не различалась (ОР 0,9; 95 % ДИ 0,75–1,07) (рис. 2). Также не было выявлено значимых различий в частоте объективных ответов. Этот показатель составил 57 % в группе TPEX и 59 % в группе EXTREME ($p = 0,64$). Переносимость лечения была значительно лучше в исследуемой группе. Так, число пациентов, получивших полностью запланированное



Число лиц, подверженных риску (число цензурированных) /
 Number at risk (number censored)

TPEX	269 (0)	215 (2)	155 (2)	96 (20)	64 (20)	42 (32)	24 (42)	12 (49)	3 (57)
EXTREME	270 (0)	205 (3)	150 (3)	95 (8)	51 (21)	27 (38)	17 (42)	7 (46)	2 (50)

Рис. 1. Медиана общей выживаемости пациентов, получавших лечение в ходе исследования TPEXtreme [6]. ОР — отношение рисков; ДИ — доверительный интервал

Fig. 1. Median overall survival of patients treated during the TPEXtreme study [6]. OR — risk coefficient; CI — confidence interval

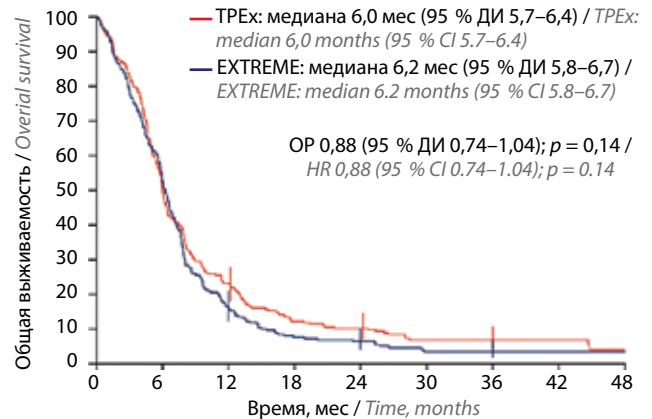
число курсов ХТ, в группе ТРЕх было значительно выше, чем в контрольной группе (72 против 44 %; $p < 0,0001$). Качество жизни, оцениваемое по таким показателям, как общее состояние здоровья, физическая активность, способность выполнять работу, также оказалось лучше в исследуемой группе.

Режим ТРЕх отличался меньшей токсичностью по сравнению с режимом EXTREME. При этом основным побочным эффектом лечения была гематологическая токсичность. Частота нежелательных явлений III степени или выше (NCI—CTCAE version 4.03) регистрировалась в 81 % случаев в группе ТРЕх и в 93 % случаев в группе EXTREME ($p < 0,0001$). Кроме того, схема ТРЕх предполагает простой режим введения препаратов (1-дневная инфузия с последующей поддержкой цетуксимабом 1 раз в 2 нед после окончания 4 курсов основного лечения), что выгодно отличает ее от схемы EXTREME.

На основе результатов исследования авторы сделали вывод о том, что ХТ в режиме ТРЕх может быть альтернативой режиму EXTREME в 1-й линии лечения пациентов с рецидивным/метастатическим ПРГШ. Особенно это касается больных с негативным PD-L-статусом и сопутствующими аутоиммунными заболеваниями, которые не могут перенести иммунотерапию, а также больных с большой опухолевой массой или резко нарастающей симптоматикой, требующих быстрого противоопухолевого ответа, и с непереносимостью фторурацила.

Обсуждение

С учетом вышесказанного следует отметить, что выбор оптимальной схемы лекарственного лечения 1-й



Число лиц, подверженных риску (число цензурированных) /
 Number at risk (number censored)

TPEX	269 (0)	215 (2)	62 (2)	32 (3)	24 (6)	13 (10)	9 (14)	6 (17)	1 (20)
EXTREME	270 (0)	141 (3)	15 (6)	20 (4)	6 (9)	5 (10)	17 (42)	4 (11)	1 (14)

Рис. 2. Медиана выживаемости без прогрессирования пациентов, получавших лечение в ходе исследования TPEXtreme [6]. ОР — отношение рисков; ДИ — доверительный интервал

Fig. 2. Median progression-free survival of patients treated during the TPEXtreme study [6]. OR — risk ratio; CI — confidence interval

линии рецидивирующего/метастатического ПРГШ является сложной задачей. При этом необходимо учитывать следующие факторы: скорость развития противоопухолевого ответа, чувствительность к препаратам платины, соматический статус пациента, возможную последовательность терапии при возникновении резистентности к препаратам в 1-й линии и наличие экспрессии рецепторов PD-L-звена.

При применении ингибиторов контрольных точек (ИКТ) следует отметить также возможное развитие феномена гиперпрогрессии, который, по данным литературы, регистрируется у 29 % пациентов с ПРГШ, особенно в зоне, предшествующей радикальной лучевой терапии [7].

Согласно результатам исследования KEYNOTE-048, частота прогрессирования заболевания у пациентов, получавших пембролизумаб в качестве монотерапии, в общей популяции была намного выше, чем у больных, которым проводили терапию в режиме EXTREME (41 % против 12 %). Это, в свою очередь, ассоциировалось с ухудшением ВБП в исследуемой группе [4]. Таким образом, применение ИКТ в качестве монотерапии в общей популяции пациентов с ПРГШ дает положительный эффект только в определенной подгруппе: при CPS >20 (медиана ОБ в группе пембролизумаба в качестве монотерапии 14,5 мес, в группе терапии в режиме EXTREME — 10,7 мес; ОР 0,61, 95 % ДИ 0,45–0,83; $p = 0,0007$) [4].

В то же время подгрупповой анализ, проведенный в ходе исследования KEYNOTE-048, продемонстрировал худшие результаты в отношении пациентов с исключительно местно-регионарными рецидивами

(30 % всех пациентов) в группе монотерапии пембролизумабом как в общей популяции, так и в популяции больных с экспрессией PD-L (CPS >1) [4].

Анализ применения пембролизумаба в комбинации с ХТ показал отсутствие различий в показателях ВБП и частоты объективных ответов в сравнении с группой пациентов, получающих лечение в режиме EXTREME. Это дает основание предположить, что ХТ лишь компенсирует эффективность лечения пациентов, не отвечающих на монотерапию пембролизумабом.

К сожалению, в исследовании KEYNOTE-048 не было предусмотрено сравнение эффективности лечения в группах монотерапии пембролизумабом и его комбинации с ХТ. Прямое же сравнение кривых ОВ в этих группах демонстрирует выраженное сходство. Таким образом, можно предположить, что ХТ и лечение пембролизумабом могут лишь дополнять друг друга, не проявляя истинный синергизм.

Как уже отмечалось ранее, эффективность применения пембролизумаба в монорежиме зависит от выраженности экспрессии PD-L. Особенно актуален этот вопрос в группе пациентов в так называемой серой зоне с уровнем CPS от 1 до 19 (40 % всей популяции пациентов в исследовании KEYNOTE-048). В этой группе использование пембролизумаба в комбинации с ХТ показало значимое улучшение ОВ (12,7 мес против 9,9 мес; ОР 0,71; 95 % ДИ 0,54–0,94). В то же время применение пембролизумаба в качестве монотерапии в этой группе не продемонстрировало такого улучшения (10,8 мес против 10,1 мес, ОР 0,86; 95 % ДИ 0,66–1,12) [5].

Результаты еще одного исследования — CHECKMATE-141, — проведенного ранее, показали эффективность другого подхода, предполагающего проведение последовательной терапии с включением режима EXTREME в 1-й линии лечения у пациентов с рецидивирующим/метастатическим ПРГШ и ИКТ (ниволумаба) во 2-й линии. Медиана ОВ (от начала 2-й линии терапии) в группе пациентов, получавших ниволумаб, составила 7,1 мес против 5,1 мес у больных, получавших альтернативную монотерапию цитостатиками (ОР 0,84; 95 % ДИ 0,62–1,15) [8].

Подобная тактика применялась и у 17 % пациентов контрольной группы в исследовании KEYNOTE-048. Они получали терапию в режиме EXTREME в 1-й линии с последующим переходом на ИКТ. Однако отдаленные результаты в этой группе пока не опубликованы. Интересно, что 2-ю линию терапии после прогрессирования на фоне 1-й линии в группе EXTREME смогли получить гораздо больше пациентов по сравнению с больными, получавшими в 1-й линии пембролизумаб в комбинации с ХТ (53 % против 41 %) [4].

В этом же исследовании оценивали показатель ВБП-2 (общее время от рандомизации пациента до развития рецидива или прогрессирования заболевания на фоне 2-й линии терапии). Так, ВБП-2 у пациентов,

получавших в 1-й линии пембролизумаб в комбинации с ХТ, в общей популяции сильно не отличалась от аналогичного показателя у пациентов, которым ранее проводилась ХТ в режиме EXTREME (10,3 мес против 9,0 мес; ОР 0,74; 95 % ДИ (0,62–0,88)). К сожалению, данные по ОВ больных этой группы также пока не опубликованы.

В то же время post-hoc-анализ данных исследования TReXtreme продемонстрировал самые лучшие на сегодня результаты по показателям медианы ОВ у пациентов, получавших последовательно терапию с применением цетуксимабсодержащих режимов ХТ в 1-й линии и ИКТ — во 2-й линии после развития прогрессирования заболевания на фоне предшествующей линии лечения (19,4 мес для режима EXTREME и 21,9 мес для режима TReX) [6].

Интересно, что показатели 2-летней ОВ в исследовании TReXtreme также были максимальными в группе пациентов, получавших ИКТ во 2-й линии после предшествующей терапии, включающей цетуксимаб (37 % в группе ИКТ во 2-й линии против 27 % в группе другой ХТ в качестве 2-й линии) [9].

В своей обзорной статье, комментирующей результаты исследования KEYNOTE-048, P. Szturc и соавт. отметили, что в настоящее время появляется много данных, свидетельствующих о большей эффективности последовательного применения химио- и иммунотерапии по сравнению с их комбинированным применением. Это может значительно снизить риск гиперпрогрессии и развития иммуноопосредованных нежелательных явлений в ходе 1-й линии терапии. Таким образом, включение в 1-ю линию терапии режимов с использованием таксанов может стать оптимальным выбором [10].

Вышесказанное позволяет сделать вывод, что пациенты с массивным распространенным, быстро прогрессирующим ПРГШ являются однозначными кандидатами на проведение ХТ в качестве самостоятельного или комбинированного лечения в 1-й линии. При этом режимы полихимиотерапии, включающие цетуксимаб (EXTREME и TReX), демонстрируют высокую частоту объективного ответа (до 59 %, по данным исследования TReXtreme) и относительно низкую частоту прогрессирования заболевания [6]. К тому же частота ответа не зависит от уровня экспрессии PD-L1 и остается предсказуемой для всей популяции пациентов [4]. В то же время у больных с медленно развивающимся опухолевым процессом, наличием преимущественно отдаленных метастазов ПРГШ, пожилого возраста, с пониженным общесоматическим статусом более предпочтительным является проведение иммунотерапии.

Заключение

Данные исследования TReXtreme демонстрируют возможность более продолжительного контроля над

заболеванием в общей популяции пациентов в случае последовательного применения режимов с включени-

ем цетуксимаба в 1-й линии и ИКТ во 2-й линии терапии прогрессирующего/метастатического ПРГШ.

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

1. Argiris A., Harrington K.J., Tahara M. et al. Evidence-based treatment options in recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Front Oncol* 2017;7:72. DOI: 10.3389/fonc.2017.00072.
2. NCCN Guidelines Version 1.2021. Available at: <https://www.nccn.org/guidelines>.
3. Vermorken J.B., Mesia R., Rivera F. et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2008;359(11):1116–27. DOI: 10.1056/NEJMoa0802656.
4. Burtneß B., Harrington K.J., Greil R. et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019;394(10212):1915–28. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32591-7.
5. European Medicines Agency. Assessment report EMA/CHMP/591139/2019. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-hc-3820-ii-0065-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
6. Guigay J., Aupérin A., Fayette J. et al. Cetuximab, docetaxel, and cisplatin *versus* platinum, fluorouracil, and cetuximab as first-line treatment in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous-cell carcinoma (GORTEC 2014-01 TPEXtreme): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2021;22(4):463–75. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30755-5.
7. Saada-Bouzd E., Defauchaux C., Karabajakian A. et al. Hyperprogression during anti-PD-1/PD-L1 therapy in patients with recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma. *Ann Oncol* 2017;28(7):1605–11. DOI: 10.1093/annonc/mdx178.
8. Ferris R.L., Licitra L., Fayette J. et al. Nivolumab in patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: efficacy and safety in CheckMate 141 by prior cetuximab use. *Clin Cancer Res* 2019;25(17):5221–30. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-3944.
9. Guigay J., Fayette J., Mesia R. et al. TPEXtreme randomized trial: Quality of Life (QoL) and survival according to second-line treatments in patients with recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC). *J Clin Oncol* 2020;38(15):6507. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.6507.
10. Szturcz P., Vermorken J.B. Translating KEYNOTE-048 into practice recommendations for head and neck cancer. *Ann Transl Med* 2020;8(15):975. DOI: 10.21037/atm.2020.03.164.

ORCID автора / ORCID of author

А.М. Мудунов / A.M. Mudunov: <https://orcid.org/000-0003-1255-5700>

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding

Статья поступила: 29.11.2021. Принята к публикации: 26.12.2021.

Article submitted: 29.11.2021. Accepted for publication: 26.12.2021.

DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-4-64-72



Заболеваемость злокачественными новообразованиями головного мозга и других отделов центральной нервной системы (С70–С72) в регионах Сибири и Дальнего Востока

Л.Д. Жуйкова¹, Е.Л. Чойнзонов^{1, 2}, О.А. Ананина¹, Л.В. Пикалова¹, И.Н. Одинцова², Г.А. Кононова¹

¹Научно-исследовательский институт онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; Россия, 634050 Томск, пер. Кооперативный, 5;

²ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 634050 Томск, Московский тракт, 2

Контакты: Ольга Александровна Ананина ananina.olga@bk.ru

Введение. По данным GLOBOCAN (2018), в мире, и в России в частности, наблюдается рост заболеваемости злокачественными новообразованиями головного мозга и других отделов центральной нервной системы (С70–С72).

Цель исследования – изучение заболеваемости раком центральной нервной системы в Сибирском (СФО) и Дальневосточном федеральных округах (ДВФО) в целом и на территориях, которые входят в их состав.

Материалы и методы. На основании отчетных форм № 7 «Сведения о заболеваниях злокачественными новообразованиями» за 2010–2019 гг. рассчитывались структура и стандартизованный показатель (СП) онкологической заболеваемости населения, а также индикатор «тяжести заболевания» (отношение числа умерших к числу заболевших) раком головного мозга и других отделов центральной нервной системы.

Результаты. В структуре онкологической заболеваемости СФО и ДВФО за период с 2010 по 2019 г. у мужчин доля рака головного мозга и других отделов центральной нервной системы изменилась незначительно: в 2010 г. она составила 1,6 %, в 2019 г. – 1,5 % (14-е место). У женщин данный показатель оставался неизменным и был равен 1,3 % (16-е место). В динамике у мужчин наблюдался рост СП в целом по СФО и ДВФО с 5,1 до 5,6‰ (с приростом 9,8 %). На территориях региона прирост заболеваемости составил: в Республике Хакасия 89,1 %, Иркутской области 65,1 %, Амурской области 147,8 %, Камчатском крае 238,5 %, Красноярском крае 37,8 %, Приморском крае 33,3 %. Снизилась заболеваемость в Кемеровской области (с убылью 34,4 %) и Забайкальском крае (с убылью 44,4 %). У женщин региона отмечалось незначительное, статистически незначимое увеличение СП с 3,7 до 4,0‰ (с приростом 8,1 %). Максимальный прирост заболеваемости зарегистрирован в Алтайском крае (47,8 %), Новосибирской области (33,3 %), Республике Хакасия (25,0 %), Амурской области (246,2 %), убыль – в Кемеровской области (7,0 %) и Забайкальском крае (61,1 %).

Индикатор «тяжести заболевания», который в динамике с 2010 по 2019 г. в СФО и ДВФО в целом немного улучшился у мужчин (от 0,86 до 0,81) и ухудшился у женщин (от 0,74 до 0,78), указывает на неблагоприятный прогноз патологии и проблему качества учета в регионе. В разрезе субъектов СФО и ДВФО этот показатель снизился среди мужчин в Красноярском, Приморском, Камчатском краях, Новосибирской и Амурской областях, Республике Хакасия, а среди женщин – в Алтайском, Приморском краях и Амурской области. Индикатор «тяжести заболевания» среди мужчин повысился по Кемеровской области, Республике Алтай, Хабаровскому и Забайкальскому краям, среди женщин – по Красноярскому и Камчатскому краям, Томской области, Республике Хакасия.

Заключение. На современном этапе в связи с проблемами регистрации и мониторинга рака головного мозга и других отделов центральной нервной системы (диагнозы по Международной классификации болезней (МКБ-10) – С70–С72) в нашей стране невозможно определить истинную частоту заболеваемости и распространенности данной патологии по отдельным локализациям (С70, С71, С72). Разработка и внедрение нейроонкологического регистра по международным стандартам позволят полноценно проанализировать эпидемиологическую ситуацию по раку головного мозга и других отделов центральной нервной системы.

Ключевые слова: онкологическая заболеваемость, рак головного мозга, рак центральной нервной системы, Сибирь, Дальний Восток

Для цитирования: Жуйкова Л.Д., Чойнзонов Е.Л., Ананина О.А. и др. Заболеваемость злокачественными новообразованиями головного мозга и других отделов центральной нервной системы (С70–С72) в регионах Сибири и Дальнего Востока. Опухоли головы и шеи 2021;11(4):64–72. DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-4-64-72.

Incidence of malignant brain and other central nervous system tumors (C70–C72) in Siberia and the Russian Far East

L.D. Zhuikova¹, E.L. Choyzonov¹, O.A. Ananina¹, L.V. Pikalova¹, I.N. Odintsova², G.A. Kononova¹

¹Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of Russian Academy of Sciences; 5 Kooperativny Ln., Tomsk 634050, Russia;

²Siberian State Medical University of Ministry of Health of the Russia; 2, Moskovskij Trakt, Tomsk 634050, Russia

Contacts: Olga Aleksandrovna Ananina ananina.olga@bk.ru

Introduction. Malignant brain and other central nervous system tumors show a statistically significant increased incidence worldwide (GLOBOCAN, 2018).

The study objective – to estimate the incidence of malignant brain and other central nervous system tumors in Siberia and the Russian Far East.

Materials and methods. Using data from the population-based cancer registry in Siberia and the Russian Far East, we calculated the cancer incidence rates, the age-standardized incidence rates (ASIR), the index accuracy (the ratio of the number of cancer-related deaths to the number of new cases) of malignant brain and other central nervous system tumors during the period 2010 to 2019.

Results. During the period 2010 to 2019, brain and other central nervous system malignancies in males were the 14th most common cancers in Siberian and the Russian Far Eastern region, with the incidence of 1.6 % in 2010 and 1.5 % in 2019. In females, brain and other central nervous system malignancies were the 16th most common cancers, with the equal incidence of 1.3 % in 2010 and 2020. Overall, the incidence rate of malignant brain and other central nervous system tumors in Siberian and the Russian Far Eastern regions increased from 5.1 to 5.6 per 100 000 with rate of increase of 9.8 %, including the territories of the Republic of Kamchatka (238.5 %), Amur (147.8 %), Khakassia (89.1 %), Irkutsk (65.1 %), Krasnoyarsk (37.8 %), and Primorsky (33.3 %) regions. The incidence rate decreased in the Kemerovo region (34.4 %) and the Trans-Baikal Territory (44.4 %). In women of Siberian and the Russian Far Eastern regions, the incidence rate was slightly increased from 3.7 to 4.0 per 100 000, the overall rate of increase being 8.1 %. The highest incidence rate was registered in the Altai Territory (47.8 %), Novosibirsk region (33.3 %), the Republic of Khakassia (25.0 %), Amur region (246.2 %), but the lowest incidence rate was observed in the Kemerovo region (7.0 %) and the Trans-Baikal Territory (61.1 %).

The index accuracy indicated problems with the quality of territorial cancer registries. In males, the reduced the index accuracy was observed in Siberian and the Russian Far Eastern regions as a whole and amounted to 0.81. The index accuracy was also observed in the Krasnoyarsk, Primorsky, Kamchatka, Novosibirsk and Amur regions, as well as in the Republic of Khakassia, whereas the increased index accuracy was observed in the Kemerovo Region, Altai Republic, Khabarovsk and Trans-Baikal Territories. In females, the increased index accuracy was observed in Siberian and the Russian Far Eastern regions as a whole, being 0.78 in 2019, and in the Krasnoyarsk, Kamchatka, Tomsk regions, as well as in the Republic of Khakassia. The reduced index accuracy was noted in the Altai, Primorsky Territories and the Amur Region.

Conclusion. The problems of registration and monitoring of malignant brain and other central nervous system tumors in Russia does not make it possible to present the true incidence rate of these tumors. The development and implementation of a Neuro-Oncology Registry in accordance with the international standards will allow full analysis of the epidemiological situation of malignant brain and other central nervous system tumors.

Key words: malignant neoplasms, malignant brain, central nervous system, Siberia, Russian Far East

For citation: Zhuikova L.D., Choyzonov E.L., Ananina O.A. et al. Incidence of malignant brain and other central nervous system tumors (C70–C72) in Siberia and the Russian Far East. *Opukholi golovy i shei* = Head and Neck Tumors 2021;11(4):64–72. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-4-64-72.

Введение

Злокачественные новообразования (ЗНО) головного мозга и других отделов центральной нервной системы (ЦНС) (C70–C72) являются довольно редкой патологией. Значимость этих опухолей определяется тем, что они часто встречаются у детей и лиц трудоспособного возраста [1]. В соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), принято объединять ЗНО мозговых оболочек (C70), головного мозга (C71), спинного мозга, черепных нервов и других отделов ЦНС (C72) и анализировать их совместно.

По данным GLOBOCAN, в 2018 г. в мире впервые был выявлен 296 851 случай рака головного мозга (РГМ) и других отделов ЦНС. Из них на долю мужчин пришлось 162 534 (54,8 %) случая, на долю женщин – 134 317 (45,2 %) случаев. Наибольшее число заболевших РГМ и других отделов ЦНС зарегистрировано в странах Азии (156,2 тыс. (52,6 %) и Европы (64,6 тыс. (21,8 %) случаев), а наименьшая – в странах Океании (2,4 тыс. (0,82 %) случаев).

По стандартизованному показателю (СП) заболеваемости РГМ и других отделов ЦНС среди мужчин

в мире занимал 13-е место ($3,9^{0}/_{0000}$). Чаще всего встречались новообразования трахеи, бронхов и легкого ($31,5^{0}/_{0000}$), предстательной железы ($29,3^{0}/_{0000}$) и колоректальный рак ($23,6^{0}/_{0000}$). В женской популяции мира РГМ и других отделов ЦНС в структуре ЗНО располагался на 15-м месте ($3,1^{0}/_{0000}$), лидировали опухоли молочной железы ($46,3^{0}/_{0000}$), колоректальный рак ($16,3^{0}/_{0000}$) и рак трахеи, бронхов и легкого ($14,6^{0}/_{0000}$).

Среди европейских стран максимальная заболеваемость зарегистрирована в Латвии ($10,1^{0}/_{0000}$), Сербии ($7,5^{0}/_{0000}$) и Франции ($6,5^{0}/_{0000}$). Ее высокий уровень отмечался в США ($5,5^{0}/_{0000}$), Перу ($6,6^{0}/_{0000}$), Аргентине ($5,2^{0}/_{0000}$) и Австралии ($5,6^{0}/_{0000}$). Минимальная заболеваемость РГМ и других отделов ЦНС наблюдалась в экономически слабых африканских странах: таких как Мали ($0,59^{0}/_{0000}$), Ботсвана ($0,42^{0}/_{0000}$) и Танзания ($0,36^{0}/_{0000}$), а также в Южной Америке — в Гайане ($0,11^{0}/_{0000}$).

К 2040 г. прогнозируется увеличение числа заболевших РГМ и других отделов ЦНС в мире как у мужчин (от 162,5 тыс. в 2018 г. до 238,2 тыс. в 2040 г.), так и у женщин (от 134,3 до 197,3 тыс. соответственно). Прирост заболеваемости составит 46,6 и 46,9 % соответственно [2, 3].

В России также наблюдался рост заболеваемости РГМ и других отделов ЦНС. За 10 лет (с 2010 по 2019 г.) заболело 40 403 мужчины (прирост 16,8 %) и 41 727 женщин (прирост 25,6 %). Стандартизованный показатель заболеваемости у мужчин повысился от 4,9 до $5,0^{0}/_{0000}$ (прирост 2 %), а у женщин — от 3,6 до $3,8^{0}/_{0000}$ (прирост 5,6 %). Отмечается территориальная вариабельность показателей [4, 5].

В СФО в динамике СП у мужчин увеличился от 5,2 до $6,0^{0}/_{0000}$ (прирост 15,4 %), у женщин — от 3,6 до $3,8^{0}/_{0000}$ (прирост 5,6 %). В ДВФО СП у мужчин вырос от 4,6 до $5,0^{0}/_{0000}$ (прирост 8,7 %), у женщин — от 3,7 до $4,3^{0}/_{0000}$ (прирост 16,2 %) [6].

Для РГМ и других отделов ЦНС характерны 2 возрастных пика заболеваемости: в детском возрасте (0–9 лет) и в 60–69 лет. В структуре онкологической заболеваемости в 1-м случае он имеет больший удельный вес, тогда как во 2-м случае его доля невелика. Это объясняется тем, что заболеваемость другими формами рака в старшей возрастной группе в разы больше, чем в детской [7–9].

В России заболевания РГМ и других отделов ЦНС включены в перечень редких (орфанных) заболеваний [10]. Согласно Постановлению Правительства Российской Федерации от 26.04.2012 № 403 (ред. от 05.06.2020) «О порядке ведения Федерального регистра лиц, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности, и его регионального сегмента», должны вестись специальные регистры таких заболеваний.

Цель данного исследования — изучение заболеваемости ЗНО головного мозга и других отделов ЦНС (C70–C72) в СФО и ДВФО в целом и на территориях, входящих в их состав.

Материалы и методы

В ходе исследования рассчитывались и анализировались структура онкологической заболеваемости населения, СП заболеваемости и кумулятивного риска возникновения заболевания, средний возраст заболевших РГМ и других отделов ЦНС на основании данных специализированных отчетных форм № 7 «Сведения о заболеваниях злокачественными новообразованиями», статистических сведений (половозрастной состав населения территорий) Федеральной службы государственной статистики 21 территориального онкологического диспансера СФО и ДВФО с 2010 по 2019 г. При обработке материала использовались методы, рекомендуемые Международным агентством по изучению рака (МАИР, International Agency for Research on Cancer) и Ассоциацией онкологов России [11].

Результаты

В СФО и ДВФО, как и во всем мире, наблюдается рост заболеваемости ЗНО в целом, в том числе РГМ и других отделов ЦНС. В 2019 г. на территории СФО и ДВФО были впервые взяты на учет 1609 больных с данной патологией. Прирост числа заболевших по сравнению с 2010 г. (1304 человека) составил 23,4 %.

Рак головного мозга и других отделов ЦНС в структуре заболеваемости ЗНО мужского населения СФО и ДВФО занимал 14-е место после рака пищевода. Его удельный вес за годы исследования изменился незначительно: от 1,6 % в 2010 г. до 1,5 % в 2019 г. На 1-м месте в 2019 г. располагался рак трахеи, бронхов и легкого (18,7 %), затем следовали новообразования предстательной железы (14,9 %), кожи (без меланомы) (9,8 %) и желудка (7,4 %) (рис. 1).

В женской популяции за период исследования доля данной патологии в онкологической структуре заболеваемости не изменилась: и в 2010 г., и в 2019 г. она составила 1,3 %. Сохранилась и ее позиция (16-е место после рака печени). Ведущими локализациями ЗНО в 2019 г., как и в 2010 г., были рак молочной железы (19,8 %), кожи (без меланомы) (14,8 %), ободочной кишки (6,9 %) и тела матки (6,8 %) (рис. 2).

Среди мужчин СФО и ДВФО за исследуемый период (2010–2019 гг.) наблюдался рост СП РГМ и других отделов ЦНС (от 5,1 до $5,6^{0}/_{0000}$). Его прирост составил 9,8 % ($p > 0,05$). Статистически значимый прирост СП наблюдался в Республике Хакасия (89,1 %), Красноярском (37,8 %), Приморском (33,3 %), Камчатском (238,5 %) краях, Иркутской (65,1 %) и Амурской (147,8 %) областях, а снижение данного показателя — в Кемеровской области (34,4 %) и Забайкальском крае (44,4 %) ($p > 0,05$).



Рис. 1. Структура заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского населения Сибири и Дальнего Востока в 2019 г.

Fig. 1. Cancer incidence rates in male population of Siberia and the Russian Far East in 2019

Среди женщин, проживающих в регионе, отмечалось незначительное увеличение СП (от 3,7 до 4,0‰). Его прирост составил 8,1 %. Прирост СП отмечался в Алтайском крае (47,8 %), Новосибирской (33,3 %) и Амурской (24,2 %) областях, Республике Хакасия (25,0 %), а убыль – в Кемеровской области (7 %) и Забайкальском крае (61,1 %) ($p > 0,05$) (табл. 1).

В течение периода исследования максимальный по возрастной показатель заболеваемости у мужчин и женщин стал фиксироваться в более старшем возрасте. В 2010 г. наибольший пик заболеваемости у мужчин был отмечен в 65–69 лет (16,2‰), а в 2019 г. – в 75–79 лет (22,5‰) (рис. 3).

У женщин в 2010 г. отмечался наибольший пик заболеваемости в 55–59 (11,0‰) и 65–69 лет (11,0‰), а в 2019 г. – в 70–74 (15,1‰) и 80–84 года (15,4‰) (рис. 4).

Средний возраст заболевших мужчин вырос от 47,2 до 48,8 года, у женщин – от 48,6 до 49,1 года, но в динамике данные показатели были статистически незначимы, т. е. можно говорить только о наметившейся тенденции их роста. В Российской Федерации этот процесс протекал более показательно: средний возраст впервые зарегистрированных больных увеличился как для мужчин (от 49,5 до 53,0 года), так и для женщин (от 53,3 до 57,6 года).

За исследуемый период кумулятивный риск возникновения РГМ и других отделов ЦНС в рассматриваемом регионе имел тенденцию к росту: от 0,7 до 0,8 % у мужчин и от 0,5 до 0,6 % у женщин; в Российской Федерации в целом он остался неизменным: 0,5 у мужчин и 0,4 % у женщин.



Рис. 2. Структура заболеваемости злокачественными новообразованиями женского населения Сибири и Дальнего Востока в 2019 г.

Fig. 2. Cancer incidence rates in female population of Siberia and the Russian Far East in 2019

О наличии проблем качества учета заболевших РГМ и других отделов ЦНС на территориях СФО и ДВФО свидетельствуют результаты анализа отношения числа умерших больных к числу заболевшим (индикатор «тяжести заболевания», или «индекс достоверности учета» [12]). Если этот показатель близок к 1, можно говорить не только о низком уровне эффективности специализированной помощи, но и о проблемах учета ЗНО. В ряде территорий индикатор «тяжести заболевания» > 1 , т. е. смертность выше заболеваемости. Это свидетельствует о наличии проблем регистрации и мониторинга нейроонкологических больных, сведения о которых в базу популяционного ракового регистра поступали не в полном объеме. Кроме того, согласно результатам анализа значений индикатора «тяжести заболевания», для данной локализации характерен плохой прогноз течения заболевания (отношение умерших к заболевшим $> 0,5$) [13, 14].

Этот показатель в динамике с 2010 по 2019 гг. у мужчин улучшился как в целом по СФО и ДВФО (от 0,86 до 0,81 в 2019 г.), так и по Красноярскому (от 1,06 до 0,77), Приморскому (от 1,22 до 0,96), Камчатскому (от 1,39 до 0,40) краям, Новосибирской (от 1,02 до 0,88) и Амурской (от 1,60 до 0,83) областям, Республике Хакасия (от 1,66 до 0,64). Данный показатель ухудшился по Кемеровской области (от 0,79 до 1,01), Республике Алтай (от 0,31 до 1,52), Хабаровскому (от 0,93 до 1,0) и Забайкальскому (от 0,84 до 1,02) краям. У женщин наблюдалось увеличение значения индикатора «тяжести

Таблица 1. Стандартизованные показатели (на 100 тыс. населения, ‰) заболеваемости злокачественными новообразованиями головного мозга и других отделов центральной нервной системы в Сибири и на Дальнем Востоке в 2010 и 2019 гг.

Table 1. Adjusted incidence (per 100,000, ‰) of cancer of the brain and central nervous system in Siberia and the Far East in 2010 and 2019

Регион Region	Стандартизованные показатели заболеваемости мужчин, ‰ Adjusted incidence in males, ‰		Прирост/убыль стандартизованных показателей заболеваемости за период 2010–2019 гг., % Increase/decrease in the adjusted incidence in 2010–2019, %	Стандартизованные показатели заболеваемости женщин, ‰ Adjusted incidence in females, ‰		Прирост/убыль стандартизованных показателей заболеваемости за период 2010–2019 гг., % Increase/decrease in the adjusted incidence in 2010–2019, %
	2010 г.	2019 г.		2010 г.	2019 г.	
Алтайский край Altai	4,6 ± 0,6	6,4 ± 0,8	39,1	2,3 ± 0,4	3,4 ± 0,5	47,8
Республика Алтай Republic of Altai	2,2 ± 1,6	3,4 ± 2,0	54,5	2,2 ± 1,3	3,1 ± 1,6	40,9
Кемеровская область Kemerovo region	6,1 ± 0,7	4,0 ± 0,5	–34,4	4,3 ± 0,6	4,0 ± 0,5	–7,0
Новосибирская область Novosibirsk region	4,9 ± 0,6	6,2 ± 0,7	26,5	3,6 ± 0,5	4,8 ± 0,5	33,3
Омская область Omsk region	6,8 ± 0,9	6,4 ± 0,8	–5,9	4,8 ± 0,7	4,1 ± 0,6	–14,6
Томская область Tomsk region	5,5 ± 1,1	4,6 ± 0,8	–16,4	3,1 ± 0,8	3,1 ± 0,7	0
Республика Бурятия Republic of Buryatia	6,3 ± 1,3	5,3 ± 1,0	–15,9	3,5 ± 0,8	5,6 ± 1,0	60,0
Республика Тыва Republic of Tyva	6,2 ± 2,3	5,6 ± 1,9	–9,7	5,7 ± 1,9	3,1 ± 1,3	–45,6
Республика Хакасия Republic of Khakassia	4,6 ± 1,4	8,7 ± 1,9	89,1	2,8 ± 0,9	3,5 ± 1,0	25,0
Красноярский край Krasnoyarsk region	4,5 ± 0,5	6,2 ± 0,6	37,8	4,1 ± 0,5	3,4 ± 0,4	–17,1
Иркутская область Irkutsk region	4,3 ± 0,6	7,1 ± 0,8	65,1	3,2 ± 0,5	3,7 ± 0,5	15,6
Забайкальский край Trans-Baikal region	6,3 ± 1,3	3,5 ± 0,8	–44,4	5,4 ± 1,1	2,1 ± 0,5	–61,1
Республика Саха (Якутия) Republic of Sakha (Yakutia)	8,0 ± 1,5	5,4 ± 1,1	–32,5	5,0 ± 1,1	3,8 ± 0,8	–24,0
Приморский край Primorsky region	3,9 ± 0,6	5,2 ± 0,7	33,3	3,3 ± 0,6	4,7 ± 0,7	42,4
Хабаровский край Khabarovsk region	4,8 ± 0,9	4,9 ± 0,8	2,1	4,5 ± 0,8	4,2 ± 0,8	–6,7
Амурская область Amur region	2,3 ± 0,7	5,7 ± 1,2	147,8	1,3 ± 0,6	4,5 ± 0,9	246,2
Камчатский край Kamchatka region	1,3 ± 0,7	4,4 ± 1,7	238,5	2,8 ± 1,5	1,3 ± 0,6	–53,6
Магаданская область Magadan region	4,6 ± 2,7	3,1 ± 2,3	–32,6	4,8 ± 2,2	3,9 ± 2,4	–18,8
Сахалинская область Sakhalin region	5,3 ± 1,4	5,5 ± 1,5	3,8	4,5 ± 1,4	5,8 ± 1,6	28,9
Еврейская автономная область Jewish autonomous region	4,7 ± 2,8	2,1 ± 1,5	–55,3	5,3 ± 2,6	10,1 ± 3,8	90,6
Чукотский автономный округ Chukotka autonomous region	5,5 ± 5,5	4,8 ± 4,8	–12,7	6,6 ± 6,6	0	–100,0
Сибирь и Дальний Восток Siberia and Far East	5,1 ± 0,2	5,6 ± 0,2	9,8	3,7 ± 0,2	4,0 ± 0,2	8,1

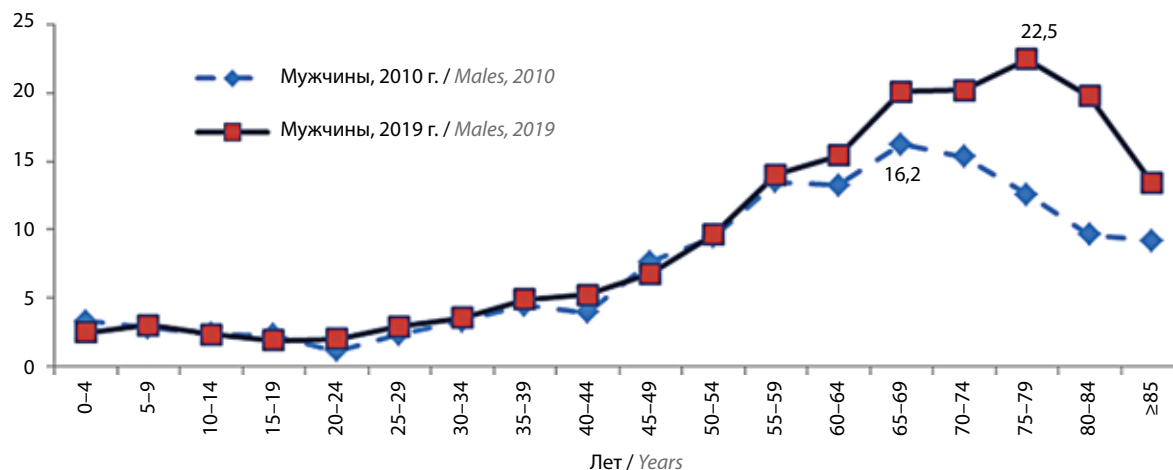


Рис. 3. Повозрастные показатели заболеваемости (на 100 тыс. нас., ‰) раком головного мозга и других отделов центральной нервной системы мужского населения Сибири и Дальнего Востока за 2010–2019 гг.

Fig. 3. Age-adjusted incidence (per 100,000, ‰) of cancer of the brain and central nervous system male population in Siberia and the Far East in 2010–2019

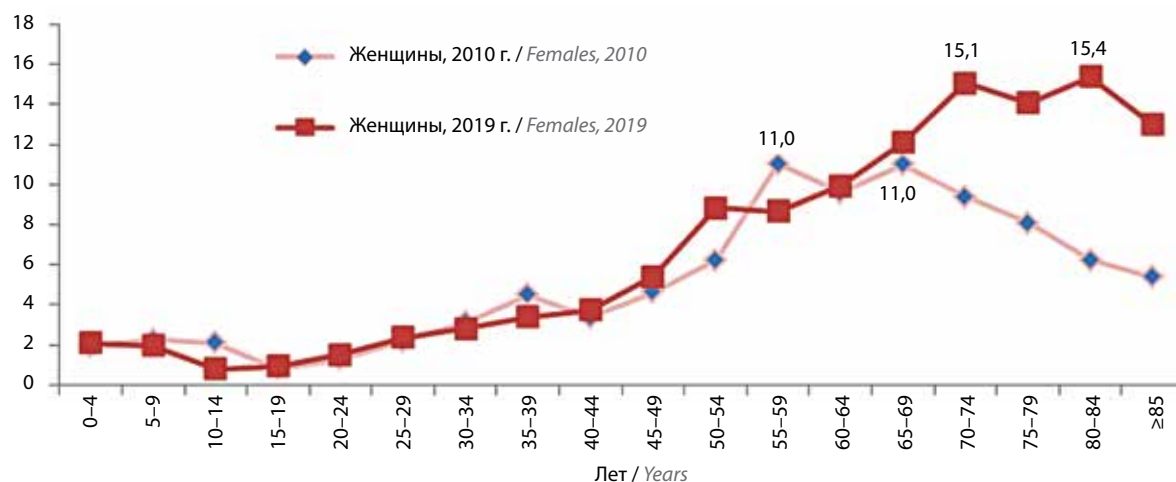


Рис. 4. Повозрастные показатели (на 100 тыс. нас., ‰) заболеваемости раком головного мозга и других отделов центральной нервной системы женского населения Сибири и Дальнего Востока за 2010–2019 гг.

Fig. 4. Age-adjusted incidence (per 100,000, ‰) of cancer of the brain and central nervous system female population in Siberia and the Far East in 2010–2019

заболевания» в целом по региону (от 0,74 в 2010 г. до 0,78 в 2019 г.), а также по Красноярскому (от 0,85 до 1,02) и Камчатскому (от 0,46 до 2,67) краям, Томской области (от 0,62 до 1,07), Республике Хакасия (от 0,48 до 1,27). Значения этого показателя улучшились в Алтайском (от 1,21 до 0,59) и Приморском краях (от 1,01 до 0,88), а также Амурской области (от 1,58 до 0,75) (табл. 2).

Заключение

В структуре заболеваемости ЗНО в СФО и ДВФО у мужчин за исследуемый период (в 2010–2019 гг.) доля РГМ и других отделов ЦНС изменилась незначительно (1,6 % в 2010 г. и 1,5 % в 2019 г.) (14-е место), а у женщин осталась неизменной (1,3 % в 2010 г. и 1,3 % в 2019 г.) (16-е место). В динамике наблюдался рост СП

в целом по региону (от 5,1 до 5,6 ‰ , прирост 9,8 %) ($p > 0,05$), а также на территориях Республики Хакасия (89,1 %), Красноярского края (37,8 %), Иркутской области (65,1 %), Приморского края (33,3 %), Амурской области (147,8 %), Камчатского края (238,5 %). Снизилась заболеваемость в Кемеровской области (34,4 %) и Забайкальском крае (44,4 %) ($p > 0,05$). У женщин региона отмечалось незначительное, статистически незначимое увеличение СП (от 3,7 до 4,0 ‰ , с приростом 8,1 %). Наиболее высокий прирост СП зарегистрирован в Алтайском крае (47,8 %), Новосибирской области (33,3 %), Республике Хакасия (25,0 %), Амурской области (246,2 %), а убыль — в Кемеровской области (7,0 %) и Забайкальском крае (61,1 %). В обеих популяциях наметилась тенденция к росту среднего возраста заболевших и кумулятивного риска возникновения

Таблица 2. Значения индикатора «тяжести заболевания» злокачественными новообразованиями головного мозга и других отделов центральной нервной системы в Сибири и на Дальнем Востоке в 2010 и 2019 г.

Table 2. The index accuracy of malignant brain and other central nervous system cancer in Siberia and the Russian Far East in 2010 and 2019

Регион Region	Значения индикатора «тяжести заболевания», 2010 г. The index accuracy, 2010		Значения индикатора «тяжести заболевания», 2019 г. The index accuracy, 2019	
	Мужчины Males	Женщины Females	Мужчины Males	Женщины Females
Алтайский край Altai	0,80	1,21	0,81	0,59
Красноярский край Krasnoyarsk region	1,06	0,85	0,77	1,02
Иркутская область Irkutsk region	0,51	0,69	0,57	0,73
Кемеровская область Kemerovo region	0,79	0,86	1,01	0,99
Новосибирская область Novosibirsk region	1,02	0,91	0,88	0,83
Омская область Omsk region	0,80	0,80	0,60	0,62
Томская область Tomsk region	0,83	0,62	0,96	1,07
Республика Алтай Republic of Altai	0,31	0,92	1,52	0,35
Республика Тыва Republic of Tyva	0,73	0,79	0,46	0,49
Республика Хакасия Republic of Khakassia	1,66	0,48	0,64	1,27
Приморский край Primorsky region	1,22	1,01	0,96	0,88
Хабаровский край Khabarovsk region	0,93	0,59	1,00	0,67
Амурская область Amur region	1,60	1,58	0,83	0,75
Камчатский край Kamchatka region	1,39	0,46	0,40	2,67
Магаданская область Magadan region	0,65	0,18	0,92	0,64
Сахалинская область Sakhalin region	0,57	0,38	0,60	0,45
Забайкальский край Trans-Baikal region	0,84	0,47	1,02	0,74
Чукотский автономный округ Chukotka autonomous region	0,00	0,47	0,00	—
Республика Бурятия Republic of Buryatia	0,52	0,73	0,92	0,43
Республика Саха (Якутия) Republic of Sakha (Yakutia)	0,46	0,32	0,55	0,70
Еврейская автономная область Jewish autonomous region	0,48	0,76	3,47	0,79
Российская Федерация Russian Federation	0,88	0,83	0,83	0,78
Сибирь и Дальний Восток Siberia and Far East	0,86	0,74	0,81	0,78

заболевания. При наличии проблемы качества учета пациентов прирост СП заболеваемости может служить показателем роста доступности и качества медицинской помощи при данной патологии в СФО и ДВФО. Новообразования ЦНС значительно отличаются от других опухолей человека по биологическому развитию и морфологическим характеристикам [15].

В настоящее время активно проводятся исследования в области фундаментальных и прикладных аспектов биологии новообразований ЦНС. Многообразие клинических проявлений, тяжесть течения заболевания и неблагоприятный прогноз, а также проблемы учета

и мониторинга нейроонкологических больных определяют актуальность поиска наилучшего подхода к регистрации опухолей ЦНС. Разработка и внедрение нейроонкологического регистра с внесением данных, в том числе морфолого-гистогенетических характеристик опухолей, анамнестических, социально-экономических и других сведений о пациентах, позволяют не только полноценно анализировать онкоэпидемиологическую ситуацию, но и активизировать проспективные исследования с целью совершенствования профилактики, диагностики этой патологии и лечения нейроонкологических больных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Мерабишвили В.М., Дяченко А.А., Красильников А.В. и др. Эпидемиология злокачественных новообразований головного мозга и других отделов ЦНС в Северо-Западном федеральном округе России. Вопросы онкологии 2014;60(1):32–40. [Merabishvili V.M., Dyachenko A.A., Krasil'nikov A.V. et al. Epidemiology of malignant neoplasms of the brain and other parts of the central nervous system in the North-Western Federal District of Russia. Voprosy onkologii = Questions of Oncology 2014;60(1): 32–40. (In Russ.)].
2. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin 2018;68(6):394–424. DOI: 10.3322/caac.21492.
3. Ostrom Q.T., Patil N., Cioffi G. et al. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2013–2017. Neuro-Oncology 2020;22(1):1–96. DOI: 10.1093/neuonc/noaa200.
4. Злокачественные новообразования в России в 2010 году (заболеваемость и смертность). Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2012. [Malignant neoplasms in Russia in 2010 (morbidity and mortality). Ed. by V.I. Chissov, V.V. Starinskij, G.V. Petrova. M.: Federal State Budgetary Institution "P.A. Herzen MNIIOI" of the Ministry of Health and Social Development of Russia, 2012. (In Russ.)].
5. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. [Malignant neoplasms in Russia in 2019 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskij, A.O. Shakhzadova. M.: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute – a branch of the Federal State Budgetary Institution "NMIC of Radiology" of the Ministry of Health of Russia, 2020. (In Russ.)].
6. Жуйкова Л.Д., Чойнзонов Е.Л., Ананина О.А. и др. Онкологическая заболеваемость в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах. Сибирский онкологический журнал 2019;18(6):5–11. [Zhuykova L.D., Choyzonov E.L., Ananina O.A. et al. Oncological morbidity in the Siberian and Far Eastern Federal Districts. Sibirskij onkologicheskij zhurnal = Siberian Journal of Oncology 2019;18(6): 5–11. (In Russ.)]. DOI: 10.21294/1814-4861-2019-18-6-5-11.
7. Мень Т.Х., Рыков М.Ю., Поляков В.Г. Злокачественные новообразования у детей в России: основные показатели и тенденции. Российский онкологический журнал 2015;(2):43–7. [Men' T.Kh., Rykov M.Yu., Polyakov V.G. Malignant neoplasms in children in Russia: main indicators and trends. Rossijskij onkologicheskij zhurnal = Russian Journal of Oncology 2015;(2):43–7. (In Russ.)].
8. Дяченко А.А., Субботина А.В., Измайлов Т.Р. и др. Эпидемиология первичных опухолей головного мозга (обзор литературы). Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии 2013;13(1):1–37. [Dyachenko A.A., Subbotina A.V., Izmaylov T.R. et al. Epidemiology of primary brain tumors (literature review). Vestnik Rossijskogo nauchnogo centra rentgenoradiologii = Bulletin of the Russian Scientific Center of Radiology 2013; 13(1):1–37. (In Russ.)].
9. Новиков В.А., Грибова О.В., Рябова А.И. и др. Новые технологии в лечении злокачественных новообразований головы и шеи. Сибирский онкологический журнал 2015;2:36–8. [Novikov V.A., Gribova O.V., Ryabova A.I. et al. New technologies in the treatment of malignant neoplasms of the head and neck. Sibirskij onkologicheskij zhurnal = Siberian Journal of Oncology 2015;2:36–8. (In Russ.)].
10. Перечень редких (орфанных) заболеваний. Доступно по: <https://minzdrav.gov.ru/documents/8048-perechen-redkih-orfannyh-zabolevaniy>.
11. Петрова Г.В., Грецова О.П., Каприн А.Д. и др. Характеристика и методы расчета медико-статистических показателей, применяемых в онкологии. М.: ФГБУ МНИОИ им. П.А. Герцена, 2014. [Petrova G.V., Gretsova O.P., Kaprin A.D. et al. Characteristics and methods of calculating medical and statistical indicators used in oncology. Moscow: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute, 2014. (In Russ.)].
12. Мерабишвили В.М. Индекс достоверности учета – важнейший критерий объективной оценки деятельности онкологической службы для всех локализаций ЗНО, независимо от уровня летальности больных. Вопросы онкологии 2019;65(4):510–5. [Merabishvili V.M. The index of reliability of accounting is the most important criterion for an objective assessment of the activity of the oncological service for all localities of malignant neoplasms, regardless of the level of mortality of patients. Voprosy onkologii = Questions of Oncology 2019;65(4):510–5. (In Russ.)]. DOI: 10.37469/0507-3758-2019-65-4-510-515.
13. Чойнзонов Е.Л., Жуйкова Л.Д., Одинова И.Н. и др. Смертность населения Томской области от злокачественных новообразований дыхательной системы. Сибирский онкологический журнал 2018;17(3):5–10. [Choyzonov E.L., Zhuykova L.D., Odintsova I.N. et al. Mortality of the population of the Tomsk region from malignant neoplasms of the respiratory system. Sibirskij onkologicheskij zhurnal = Siberian Journal of Oncology 2018;17(3):5–10. (In Russ.)].

- of Oncology 2018;17(3):5–10. (In Russ.)]. DOI: 10.21294/1814-4861-2018-17-3-5-10.
14. Жуйкова Л.Д., Чойнзоннов Е.Л., Ананина О.А. и др. Состояние онкологической помощи населению административных центров Сибирского федерального округа. Профилактическая медицина 2021;24(3):7–13. [Zhuikova L.D., Choyznzonov E.L., Ananina O.A. et al. The state of oncological care for the population of the administrative centers of the Siberian Federal District. Profilakticheskaya medicina = Preventive medicine 2021;24(3):7–13. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/profmed2021240317.
15. Зозуля Ю.А., Малышева Т.А. Актуальные аспекты морфологической диагностики опухолей центральной нервной системы. Онкология 2010;12(3):263–9. [Zozulya Yu.A., Malysheva T.A. Current aspects of morphological diagnosis of tumors of the central nervous system. Onkologiya = Oncology 2010;12(3):263–9. (In Russ.)].

Вклад авторов

Л.Д. Жуйкова: разработка дизайна исследования, написание текста статьи;
Е.Л. Чойнзоннов: анализ научной работы, критический пересмотр статьи с внесением ценного интеллектуального содержания;
О.А. Ананина: получение данных для анализа, анализ полученных данных;
Л.В. Пикалова, И.Н. Одинцова: написание текста статьи;
Г.А. Кононова: получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

L.D. Zhuikova: research design development, article writing;
E.L. Choyznzonov: analysis of scientific work, critical revision of the article with the introduction of valuable intellectual content;
O.A. Ananina: obtaining data for analysis, analysis of the obtaining data;
L.V. Pikalova, I.N. Odintsova: article writing;
G.A. Kononova: obtaining data for analysis, reviewing publications on the article's theme.

ORCID авторов / ORCID of authors

Л.Д. Жуйкова / L.D. Zhuikova: <https://orcid.org/0000-0003-3536-8473>
Е.Л. Чойнзоннов / E.L. Choyznzonov: <https://orcid.org/0000-0002-3651-0665>
О.А. Ананина / O.A. Ananina: <https://orcid.org/0000-0001-8002-3189>
Л.В. Пикалова / L.V. Pikalova: <https://orcid.org/0000-0003-1453-2254>
И.Н. Одинцова / I.N. Odintsova: <https://orcid.org/0000-0003-3942-7944>
Г.А. Кононова / G.A. Kononova: <https://orcid.org/0000-0001-6010-6462>

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: 07.07.2021. **Принята к публикации:** 06.09.2021.

Article submitted: 07.07.2021. **Accepted for publication:** 06.09.2021.

DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-4-73-80



Особенности состава лимфоидного инфильтрата при плоскоклеточном раке языка

Р.Ф. Зибиров¹, С.А. Мозеров¹, В.В. Полькин¹, Ф.Е. Севрюков¹, В.С. Медведев¹, А.П. Райкова², М.Е. Рисс³

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

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 199034 Санкт-Петербург, Университетская набережная, 7–9;

³ФГБОУ ВО «Новгородский государственный университет им. Ярослава Мудрого»; Россия, 173003 Великий Новгород, ул. Большая Санкт-Петербургская, 41

Контакты: Руслан Фяритович Зибиров patologr@mail.ru

Введение. Плоскоклеточный рак языка — наиболее частая локализация рака ротовой полости. Опухолевое клеточное микроокружение имеет большое влияние на прогрессирование опухоли. Понимание особенностей состава опухолевого микроокружения является основой лечебной тактики, так как в ряде случаев она модифицирует опухолевое микроокружение, что приводит к резистентности опухоли к применяемой терапии.

Цель исследования — сравнить количество CD8+Т-лимфоцитов, CD57+NK-клеток (natural killer cells) и CD20+В-лимфоцитов в клеточном опухолевом микроокружении при плоскоклеточном раке языка в группах без неoadъювантной химиолучевой терапии и с применением данной терапии.

Материалы и методы. Проведено иммуногистохимическое исследование образцов ткани от 67 пациентов с плоскоклеточным раком языка, не получавших неoadъювантную химиолучевую терапию. У 11 больных выявлены высокодифференцированные опухоли (G₁), у 21 — умеренно дифференцированные (G₂), у 35 — низкодифференцированные (G₃). Заболевание стадии T1 наблюдалось в 11 случаях, стадии T2 — в 26, стадии T3 — в 26, стадии T4 — в 4 случаях. Также исследовали данные 30 пациентов, которым проведена неoadъювантная химиолучевая терапия, включавшая дистанционную гамма-терапию (суммарная очаговая доза 60 Гр) и цикл полихимиотерапии (цисплатин и 5-фторурацил). У 6 из них была опухоль стадии T1, у 17 — стадии T2, у 5 — стадии T3, у 2 — стадии T4. Изучалась площадь, которую занимали CD8+Т-лимфоциты, CD20+В-лимфоциты и CD57+NK-клетки в «горячих точках» клеточного опухолевого микроокружения.

Результаты. Количество CD8+Т-лимфоцитов в клеточном опухолевом микроокружении после неoadъювантной ХЛТ было больше, чем в случаях, когда она не проводилась ($p = 0,000$), а CD20+В-лимфоцитов — меньше ($p = 0,004$). Площадь, занимаемая CD57+NK-клетками в «горячих точках» микроокружения опухоли, до и после терапии значимо не различалась ($p > 0,05$).

Заключение. Таким образом, неoadъювантная химиолучевая терапия при плоскоклеточном раке языка приводит к увеличению количества CD8+Т-лимфоцитов, уменьшению количества CD20+В-лимфоцитов в микроокружении опухоли и не оказывает влияния на популяцию CD57+NK-клеток.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак языка, неoadъювантная химиолучевая терапия, CD8+Т-лимфоциты, CD57+NK-клетки, CD20+В-лимфоциты

Для цитирования: Зибиров Р.Ф., Мозеров С.А., Полькин В.В. и др. Особенности состава лимфоидного инфильтрата при плоскоклеточном раке языка. Опухоли головы и шеи 2021;11(4):73–80. DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-4-73-80.

Characteristics of composition a lymphoid infiltrate in the tongue squamous cell carcinoma

R.F. Zibirov¹, S.A. Mozerov¹, V.V. Polkin¹, F.E. Sevrjukov¹, V.S. Medvedev¹, A.P. Raykova², M.E. Riss³

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

²Saint Petersburg University, 7/9 Universitetskaya Emb., Saint Petersburg 199034, Russia;

³Yaroslav-the-Wise Novgorod State University, 41 Bolshaya St. Petersburg St., Veliky Novgorod 173003, Russia

Contacts: Ruslan Fiaritovich Zibirov patologr@mail.ru

Introduction. Squamous cell carcinoma of the tongue is the most common oral cancer. The tumor microenvironment has a significant impact on tumor progression; therefore, better understanding of its characteristics is crucial for the treatment strategy, since in some cases it modifies the tumor microenvironment resulting in tumor resistance to therapy.

Study objective – to compare the number of CD8+ T-lymphocytes, CD57+ NK-cells, and CD20+ B-lymphocytes in the microenvironment of tongue squamous cell carcinoma in patients receiving and not receiving neoadjuvant chemoradiotherapy.

Materials and methods. We performed immunohistochemical examination of specimens from 67 patients with tongue squamous cell carcinoma who did not receive neoadjuvant chemoradiotherapy. Eleven patients were diagnosed with well differentiated tumors (G_1); 21 patients had moderately differentiated tumors (G_2); and 35 patients had poorly differentiated tumors (G_3). T1 tumors were observed in 11 individuals, T2 tumors – in 26 individuals, T3 tumors – in 26 individuals, and T4 tumors – in 4 individuals. We also examined 30 patients who had undergone neoadjuvant chemoradiotherapy, including external beam radiotherapy (total dose of 60 Gy) and a cycle of polychemotherapy (cisplatin and 5-fluorouracil). Of them, 6 patients had T1 tumors, 17 patients – T2 tumors, 5 patients – T3 tumors, and 2 patients – T4 tumors. We measured the areas occupied by CD8+ T-lymphocytes, CD20+ B-lymphocytes, and CD57+ NK-cells in the hot spots in the tumor microenvironment.

Results. The number of CD8+ T-lymphocytes in the tumor microenvironment was higher in patients after neoadjuvant chemoradiotherapy than in those who did not receive it ($p = 0.000$), whereas the number of CD20+ B-lymphocytes was lower after neoadjuvant chemoradiotherapy. The area occupied by CD57+ NK-cells in the hot spots of the tumor microenvironment did not differ significantly before and after therapy ($p > 0.05$).

Conclusion. Thus, neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with tongue squamous cell carcinoma caused an increase in the number of CD8+ T-lymphocytes, a decrease in the number of CD20+ B-lymphocytes in the tumor microenvironment, and had no effect on the population of CD57+ NK-cells.

Key words: squamous cell carcinoma of the tongue, neoadjuvant chemoradiotherapy, CD8+ T-lymphocytes, CD57+ NK-cells, CD20+ B-lymphocytes

For citation: Zibirov R.F., Mozerov S.A., Polkin V.V. et al. Characteristics of composition a lymphoid infiltrate in the tongue squamous cell carcinoma. *Opukholi golovy i shei* = Head and Neck Tumors 2021;11(4):73–80. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-4-73-80.

Введение

Ежегодно в мире диагностируется 300 400 новых случаев рака ротовой полости, 145 000 больных с данной патологией умирают [1]. В России в 2018 г. это заболевание было впервые выявлено у 9739 пациентов (4,11 на 100 тыс. населения), 10 290 пациентов со злокачественными новообразованиями ротоглотки и губы умерли [2]. Плоскоклеточный рак языка — наиболее часто встречающаяся злокачественная опухоль ротовой полости (25–40 % случаев) [3]. Последние исследования показывают, что опухолевое микроокружение имеет намного большее влияние на рост опухоли, чем считалось раньше. Сложные взаимодействия между опухолевыми клетками внутри микроокружения играют большую роль в прогрессии и инвазии опухоли, а также активации ангиогенеза. Понимание особенностей состава опухолевого микроокружения является основой лечебной тактики, так как в ряде случаев она модифицирует данное микроокружение, что приводит к резистентности опухоли к применяемой терапии [4]. Выраженный противоопухолевый эффект имеют CD8+-Т-лимфоциты [5], а также НК-клетки (natural killer cells) [6] и В-лимфоциты [7]. Последние исследования показали, что химиотерапия (ХТ) и лучевая терапия (ЛТ) не только обладают иммуносупрессивным действием, но и способствуют активации иммунной системы [8].

Цель исследования — сравнить количество CD8+-Т-лимфоцитов, CD57+-НК-клеток и CD20+-В-лимфоцитов в клеточном опухолевом микроокружении при плоскоклеточном раке языка в группах без неoadъювантной химиолучевой терапии (ХЛТ) и с данной терапией.

Материалы и методы

В рамках научно-исследовательской работы, посвященной определению прогностических маркеров при комплексном лечении рака слизистой оболочки полости рта и ротоглотки и проводимой в 2015–2018 гг. на базе Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба, было выполнено иммуногистохимическое исследование материала от 67 пациентов с плоскоклеточным раком языка, которые не получали неoadъювантную ХЛТ (из них 43 (64 %) мужчины и 24 (36 %) женщины) (рис. 1). Средний возраст мужчин составил $57,7 \pm 9,3$ года, женщин — $59,4 \pm 13,4$ года. В 21 (31 %) случае наблюдались высокодифференцированные опухоли (G_1), в 35 (52 %) — умеренно дифференцированные (G_2), в 11 (16 %) — низкодифференцированные (G_3). У 11 (16 %) больных была опухоль стадии T1, у 26 (39 %) — стадии T2, у 26 (39 %) — стадии T3 и у 4 (6 %) — стадии T4. В 44 (66 %) наблюдениях анализировался биопсийный материал, в 23 (34 %) — операционный. В 8 (12 %) случаях опухоль располагалась в корне языка, в 59 (88 %) — в теле языка.

В группу неoadъювантной ХЛТ вошли 30 пациентов с плоскоклеточным раком языка (18 (60 %) мужчин и 12 (40 %) женщин), которым проведен курс дистанционной гамма-терапии (суммарная очаговая доза 60 Гр) и цикл полихимиотерапии (цисплатин и 5-фторурацил) (рис. 2). Средний возраст мужчин составил $52,7 \pm 10,0$ года, женщин — $58 \pm 12,3$ года. В 6 (20 %) случаях наблюдалась опухоль стадии T1, в 17 (57 %) — стадии T2, в 17 (57 %) — стадии T3 и в 2 (6 %) — стадии T4. В 30 (100 %) наблюдениях анализировался операционный материал. В 1 (3 %) случае опухоль локализовалась в корне языка, в 29 (97 %) — в теле языка.

Операционный и биопсийный материал фиксировали и подвергали гистологической проводке по общепринятым методикам. С помощью иммуногистохимического исследования в опухолевом клеточном микроокружении выявляли CD8+-Т-лимфоциты (клон C8/144B, Dako, разведение 1:50), CD57+-NK-клетки (клон NK-1, Novocastra, разведение 1:0) и CD20+-В-лимфоцитов (клон L26, Dako, разведение 1:200). Для подсчета площади, занимаемой исследуемыми клетками в микроокружении опухоли, в связи с малым количеством материала и стандартизацией методики выбирали 3 поля зрения микроскопа ($\times 400$) с наибольшим количеством изучаемых клеток («горячие точки»), после чего с помощью микроскопа Carl Zeiss Axiostar делали микрофотографии, которые обрабатывали с использованием программы ImageJ 1.4.3.67, и выражали полученные результаты в процентах относительно занимаемой площади.

При статистической обработке данных использовали программные пакеты Microsoft Excel 2007 и SPSS

11.5 для Windows. Оценку согласия распределения морфометрических показателей с нормальным законом осуществляли с помощью критерия Шапиро–Уилка. Для описания центральной тенденции распределения данных использовали медиану, нижний и верхний квартили. Вследствие того что оцениваемые выборки являлись независимыми для сравнительного межгруппового анализа площади, занимаемой исследуемыми клетками в «горячих точках» микроокружения опухоли, применяли U-критерий Манна–Уитни. Уровень значимости α при принятии решения вероятности ошибочного отклонения нулевой гипотезы принимали равным 0,05.

Результаты

Показатели центральной тенденции распределения процента площади, занимаемой CD8+-Т-лимфоцитами в микроокружении опухоли в группе неoadъювантной ХЛТ оказались выше, чем в группе без ее применения (табл. 1). При межгрупповом сравнении было выявлено, что количество CD8+-Т-лимфоцитов в случае проведения данного лечения выше, чем аналогичный показатель в наблюдениях без терапии ($p = 0,000$).

Показатели центральной тенденции распределения процента площади, занимаемой CD20+-В-лимфоцитами в микроокружении опухоли у пациентов, не получавших неoadъювантную ХЛТ, были выше, чем у пациентов, которым она была проведена (табл. 2). При межгрупповом сравнении было выявлено, что количество CD20+-В-лимфоцитов в случае выполнения данного лечения выше, чем аналогичный показатель в наблюдениях без терапии ($p = 0,0004$).

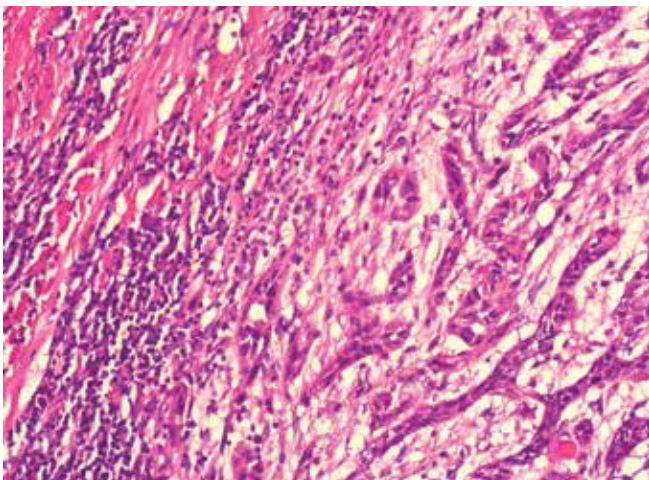


Рис. 1. Гистологическое исследование материала пациента с плоскоклеточным раком языка, не проходившего неoadъювантную химиолучевую терапию. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 200$ (окуляр $\times 10$, объектив $\times 20$)

Fig. 1. Histological examination of the specimen from a patient with squamous cell carcinoma of the tongue who did not have neoadjuvant chemoradiotherapy. Hematoxylin and eosin staining, $\times 200$ (ocular lens $\times 10$, objective lens $\times 20$)

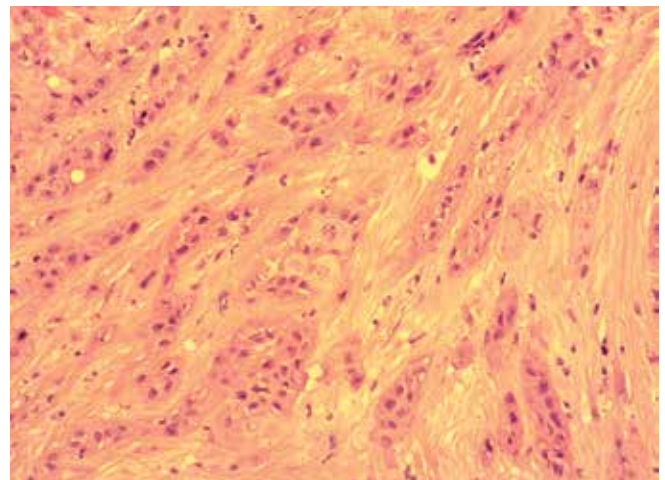


Рис. 2. Гистологическое исследование материала пациента с плоскоклеточным раком языка после неoadъювантной химиолучевой терапии. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 200$ (окуляр $\times 10$, объектив $\times 20$)

Fig. 2. Histological examination of the specimen from a patient with squamous cell carcinoma of the tongue after neoadjuvant chemoradiotherapy. Hematoxylin and eosin staining, $\times 200$ (ocular lens $\times 10$, objective lens $\times 20$)

Показатели центральной тенденции распределения процента площади, занимаемой CD57+-NK-клетками, в группе без неoadъювантной ХЛТ и с данной терапией, представлены в табл. 3.

Таблица 1. Показатели центральной тенденции распределения процента площади, занимаемой CD8+-T-лимфоцитами в микроокружении опухоли, в группах без неoadъювантной химиолучевой терапии и с данной терапией

Table 1. Central trend in the distribution of the areas occupied by CD8+ T-lymphocytes in the tumor microenvironment without neoadjuvant chemoradiotherapy and after it

Показатель Parameter	CD8+-В-лимфоциты в группе без терапии CD8+ B-lymphocytes in the group without therapy	CD8+-В-лимфоциты в группе с неoadъювантной терапией CD8+ B-lymphocytes in the group of neoadjuvant therapy
Нижний квартиль Lower quartile	8	15
Медиана Median	15	28
Верхний квартиль Upper quartile	26	40

Таблица 2. Показатели центральной тенденции распределения процента площади, занимаемой CD20+-В-лимфоцитами в микроокружении опухоли, в группах без неoadъювантной химиолучевой терапии и с данной терапией

Table 2. Central trend in the distribution of the areas occupied by CD20+ B-lymphocytes in the tumor microenvironment without neoadjuvant chemoradiotherapy and after it

Показатель Parameter	CD20+-В-лимфоциты в группе без терапии CD20+ B-lymphocytes in the group without therapy	CD20+-В-лимфоциты в группе с неoadъювантной терапией CD20+ B-lymphocytes in the group of neoadjuvant therapy
Нижний квартиль Lower quartile	26,4	15
Медиана Median	40	28,5
Верхний квартиль Upper quartile	70	40

Показатели центральной тенденции распределения процента площади, занимаемой CD57+-NK-клетками в микроокружении опухоли, в группе с неoadъювантной ХЛТ и в группе без ее применения были относительно одинаковыми. При межгрупповом сравнении выявлено, что площадь, занимаемая CD57+-NK-клетками, при отсутствии данной терапии значимо не отличалась от этого показателя при ее проведении ($p = 0,83$).

Таблица 3. Показатели центральной тенденции распределения процента площади, занимаемой CD57+-NK-клетками, в группах без неoadъювантной химиолучевой терапии и с данной терапией

Table 2. Central trend in the distribution of the areas occupied by CD57+ NK-cells in the tumor microenvironment without neoadjuvant chemoradiotherapy and after it

Показатель Parameter	CD57+-NK-клетки в группе без терапии CD57+ NK-cells in the group without therapy	CD57+-NK-клетки в группе с неoadъювантной терапией CD57+ NK-cells in the group of neoadjuvant therapy
Нижний квартиль Lower quartile	2	2
Медиана Median	4	4,5
Верхний квартиль Upper quartile	7	8

Примечание. NK-клетки — natural killer cells.
Note. NK-cells — natural killer cells.

Обсуждение

При лечении плоскоклеточного рака головы и шеи цитотоксическая ХТ часто используется в комбинации с ЛТ. Химиотерапия замедляет деление клеток различными способами, включая воздействие на репликацию ДНК, белки, формирование микротрубочек. Вследствие миелосупрессивного эффекта это лечение обычно приводит к лимфопении. Однако недавние исследования показали, что в ряде наблюдений цитотоксическая ХТ может оказывать иммуностимулирующее действие [8]. Экспериментальные исследования продемонстрировали, что 5-фторурацил, а также противоопухолевые препараты, содержащие платину и часто используемые при лечении плоскоклеточного рака головы и шеи, приводят к снижению количества миелоидных супрессорных клеток. Это сопровождается увеличением активности противоопухолевого иммунного ответа [9].

В 50 % случаев пациентам с опухолевыми процессами проводится ЛТ. Она приводит к гибели клеток через повреждение ДНК с помощью реактивных форм кислорода и активации апоптоза, а также вызывает иммунную гибель опухолевых клеток. Более того, ЛТ может активизировать антигенспецифический противоопухолевый иммунный ответ, что способствует увеличению плотности инфильтрирующих опухоль лимфоцитов, включая цитотоксические Т-клетки, и вызывает лизис опухолевых клеток [8]. Данная терапия приводит к увеличению экспрессии молекул клеточной адгезии, таких как молекулы межклеточной адгезии-1 и сосудистой адгезии-1 на поверхности эндотелия [10]. Это, в свою очередь, позволяет иммунным клеткам более легко попадать из сосудистого русла в опухолевое

микроокружение [11]. Однако ЛТ может вызывать увеличение количества Т-регуляторных клеток, таким образом, способствуя иммуносупрессии [11].

CD8⁺-Т-лимфоциты обладают выраженным противоопухолевым эффектом. Для пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи с низким содержанием CD8⁺-Т-клеток характерны более агрессивное течение заболевания и увеличение количества метастазов в лимфатические узлы [5]. Согласно результатам нашей работы, после неoadъювантной ХЛТ площадь, занимаемая CD8⁺-Т-лимфоцитами в микроокружении опухоли, значимо больше, чем в случаях, когда данное лечение не проводилось (рис. 3, 4). Экспери-

ментальные исследования показали, что при аденокарциноме пищевода ЛТ вызывает локальный иммунный ответ и повышение плотности CD8⁺-Т-лимфоцитов [13]. Получены данные о том, что при раке прямой кишки после проведенной ХЛТ плотность этих клеток также увеличивается [14, 15]. В 23 наблюдениях плоскоклеточного рака пищевода не выявлено влияния ХЛТ на плотность CD8⁺-Т-лимфоцитов [16]. Однако в другом исследовании в 82 случаях при плоскоклеточном раке пищевода плотность этих клеток после ХЛТ повышалась [17]. Увеличение плотности CD8⁺-Т-лимфоцитов выявлено и после ХЛТ немелкоклеточного рака легких [18].

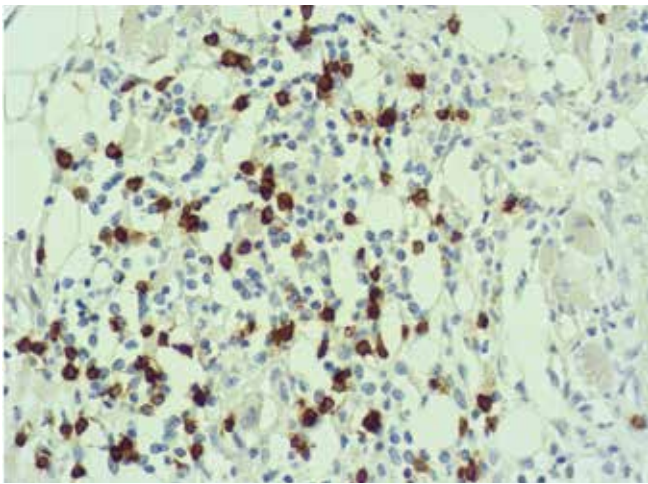


Рис. 3. CD8⁺-Т-лимфоциты в «горячих точках» опухолевого микроокружения рака языка в случаях без применения неoadъювантной химиолучевой терапии. $\times 400$ (окуляр $\times 10$, объектив $\times 40$)

Fig. 3. CD8⁺ T-lymphocytes in the hot spots of the microenvironment of tongue carcinoma in patients not receiving neoadjuvant chemoradiotherapy, $\times 400$ (ocular lens $\times 10$, objective lens $\times 40$)

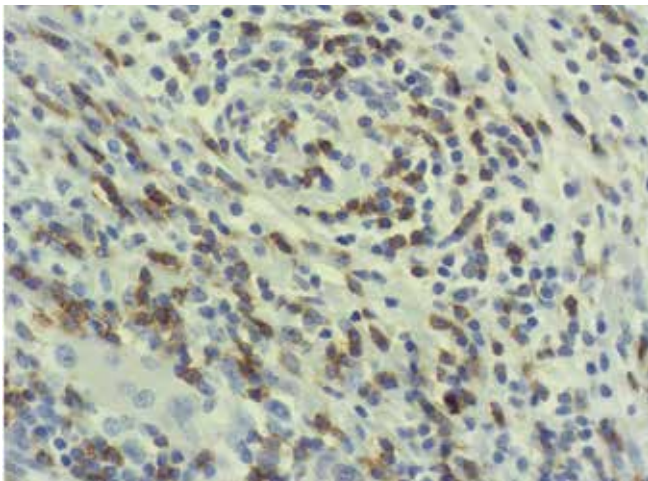
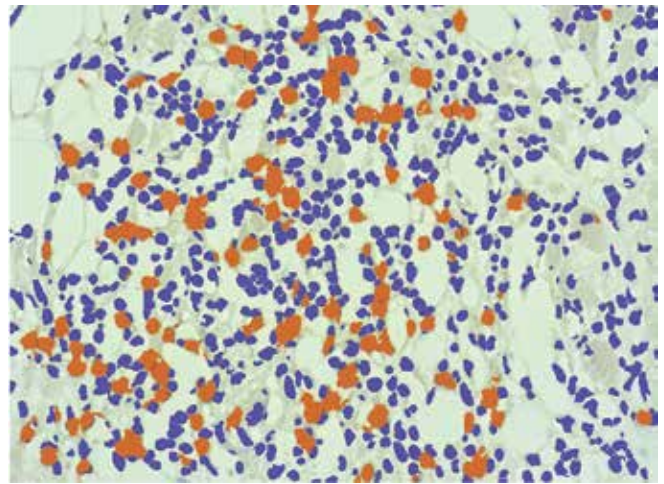
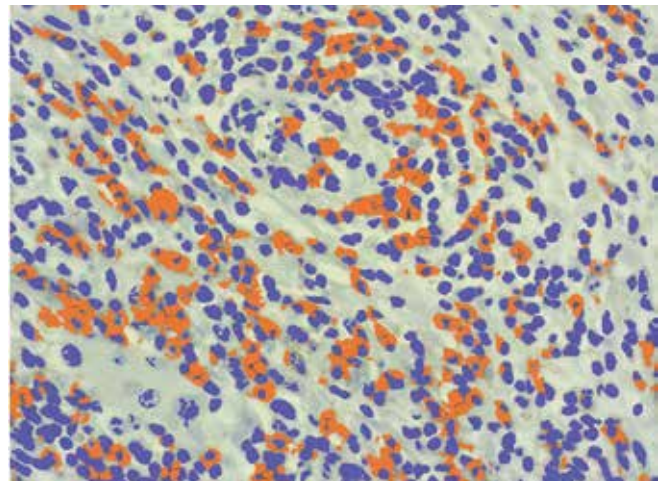


Рис. 4. CD8⁺-Т-лимфоциты в «горячих точках» опухолевого микроокружения рака языка после неoadъювантной химиолучевой терапии. $\times 400$ (окуляр $\times 10$, объектив $\times 40$)

Fig. 4. CD8⁺ T-lymphocytes in the hot spots of the microenvironment of tongue carcinoma after neoadjuvant chemoradiotherapy, $\times 400$ (ocular lens $\times 10$, objective lens $\times 40$)



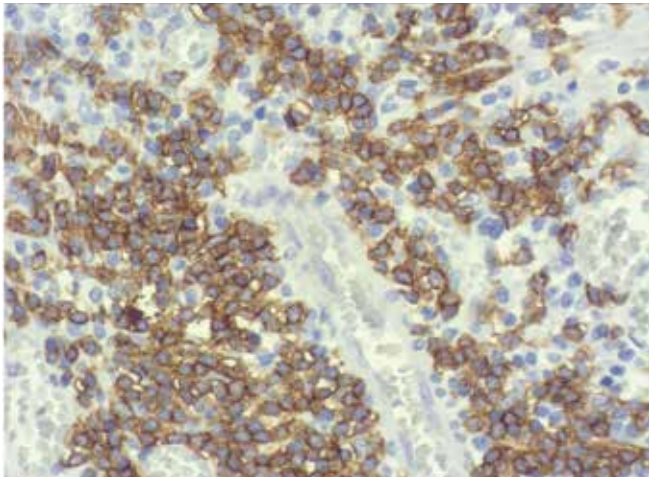


Рис. 5. CD20+ В-лимфоциты в «горячих точках» опухолевого микроокружения рака языка в случаях без применения неoadъювантной химиолучевой терапии. $\times 400$ (окуляр $\times 10$, объектив $\times 40$)

Fig. 5. CD20+ B-lymphocytes in the hot spots of the microenvironment of tongue carcinoma in patients not receiving neoadjuvant chemoradiotherapy, $\times 400$ (ocular lens $\times 10$, objective lens $\times 40$)

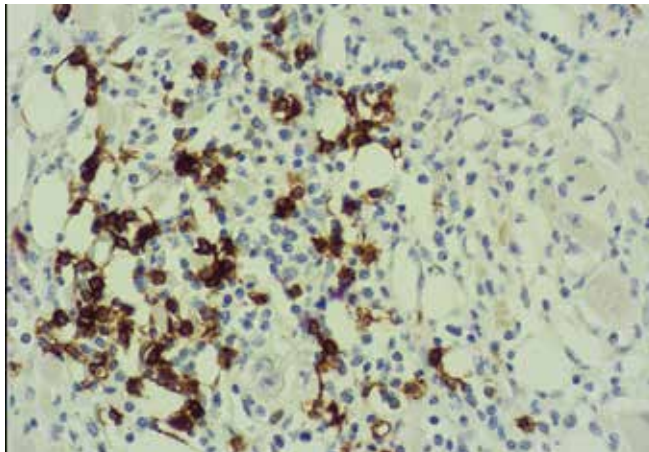
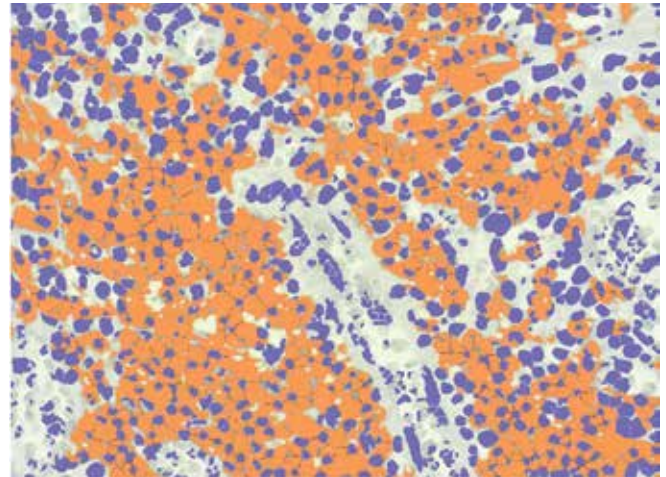
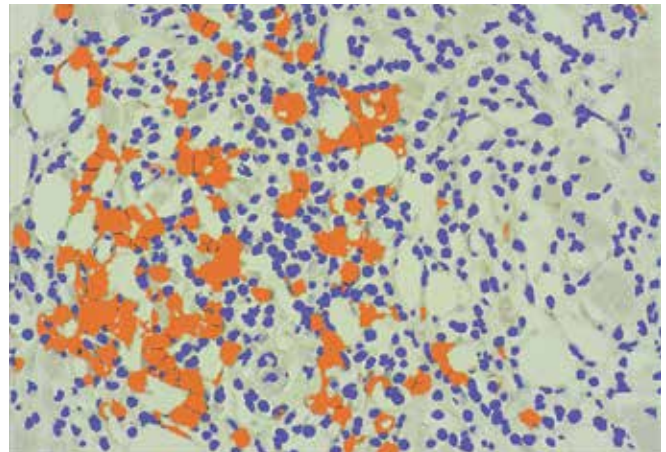


Рис. 6. CD20+ В-лимфоциты в «горячих точках» опухолевого микроокружения рака языка после неoadъювантной химиолучевой терапии. $\times 400$ (окуляр $\times 10$, объектив $\times 40$)

Fig. 6. CD20+ B-lymphocytes in the hot spots of the microenvironment of tongue carcinoma after neoadjuvant chemoradiotherapy, $\times 400$ (ocular lens $\times 10$, objective lens $\times 40$)



Роль В-лимфоцитов в патогенезе и лечении злокачественных опухолей изучена не полностью. С одной стороны, они выполняют функцию антигенпрезентирующих клеток и активируют как CD4+-, так и CD8+-Т-клетки [19], а с другой — после трансформации участвуют в синтезе антител, блокирующих антигены опухолевых клеток, и нарушают их распознавание [20]. В нашей работе количество CD20+-В-лимфоцитов в опухолевом микроокружении в случаях, когда неoadъювантная ХЛТ не проводилась, было выше (рис. 5), чем в наблюдениях после данного лечения (рис. 6).

Было обнаружено, что инфильтрация стромы опухоли CD57+-NK-клетками при плоскоклеточном раке полости рта была больше в группе выживших пациентов, чем в группе умерших от данного заболевания [21],

а у больных с повышенным количеством CD57+-NK-клеток в строме опухоли метастазы в регионарных лимфатических узлах не наблюдались [22]. Однако функция инфильтрирующих опухоль CD57+-NK-клеток при плоскоклеточном раке полости рта полностью не ясна [23]. В нашем исследовании количество этих клеток в опухолевом микроокружении до и после неoadъювантной ХЛТ значимо не различалось (рис. 7, 8).

Заключение

Таким образом, неoadъювантная ХЛТ при плоскоклеточном раке языка приводит к увеличению количества CD8+-Т-лимфоцитов в микроокружении опухоли, уменьшению количества CD20+-В-лимфоцитов и не оказывает влияния на популяцию CD57+-NK-клеток.

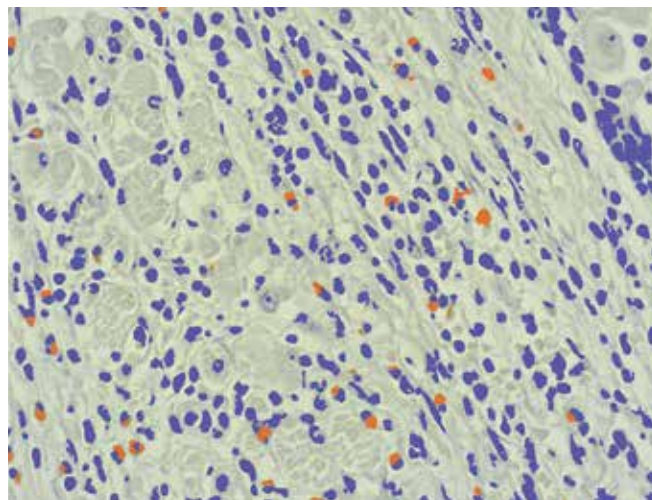
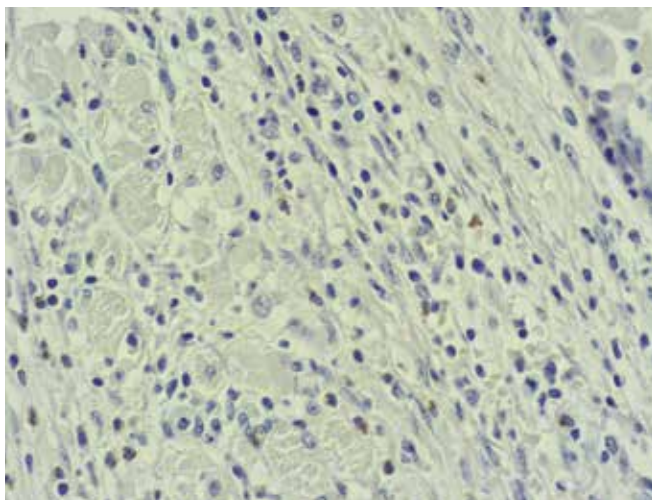


Рис. 7. CD57+–NK-клетки (natural killer cells) в «горячих точках» опухолевого микроокружения рака языка в случаях без применения неоадьювантной химиолучевой терапии. $\times 400$ (окуляр $\times 10$, объектив $\times 40$)

Fig. 7. CD57+ NK-cells in the hot spots of the microenvironment of tongue carcinoma in patients not receiving neoadjuvant chemoradiotherapy, $\times 400$ (ocular lens $\times 10$, objective lens $\times 40$)

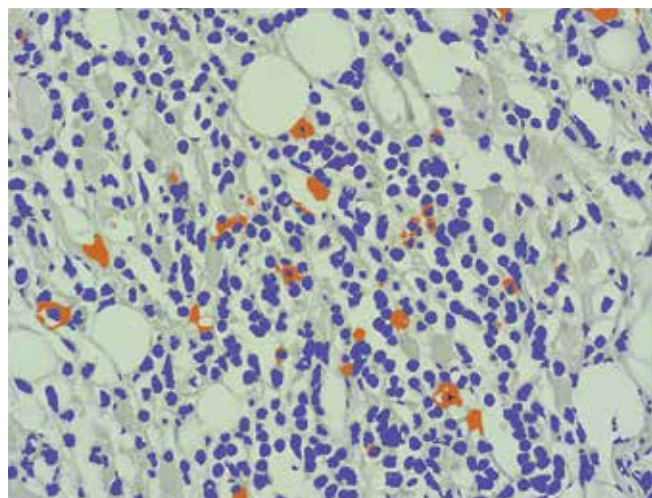
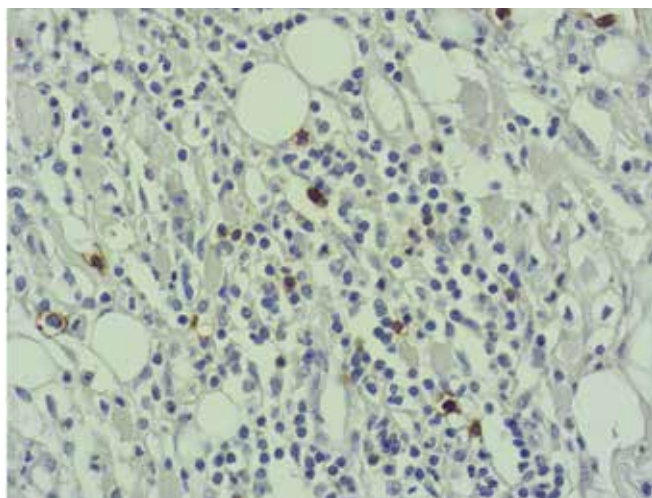


Рис. 8. CD57+–NK-клетки (natural killer cells) в «горячих точках» опухолевого микроокружения рака языка после неоадьювантной химиолучевой терапии. $\times 400$ (окуляр $\times 10$, объектив $\times 40$)

Fig. 8. CD57+ NK-cells in the hot spots of the microenvironment of tongue carcinoma after neoadjuvant chemoradiotherapy, $\times 400$ (ocular lens $\times 10$, objective lens $\times 40$)

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Torre L.A., Bray F., Siegel R.L. et al. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015;65(2):87–108. DOI: 10.3322/caac.21262.
2. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018.
3. [Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. M.: P.A. Hertsen Moscow State Medical Research Institute — branch of “NMIC of Radiology”, Ministry of Health of Russia, 2018. (In Russ.)].
4. Bello I.O., Soini Y., Salo T. Prognostic evaluation of oral tongue cancer: means, markers and perspectives (I). *Oral Oncol* 2010;46(9):630–5. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2010.06.006.
5. Koontongkaew S. The tumor microenvironment contribution to development, growth, invasion and metastasis of head and neck squamous cell carcinomas. *J Cancer* 2013;4(1):66–83.
6. Balermipas P., Michel Y., Wagenblast J. et al. Tumour-infiltrating lymphocytes predict response to definitive chemoradiotherapy in head and neck

- cancer. *Br J Cancer* 2014;110(2):501–9. DOI: 10.1038/bjc.2013.640.
6. Motohashi S., Nakayama T. Clinical applications of natural killer T cell-based immunotherapy for cancer. *Cancer Sci* 2008;99(4):638–45. DOI: 10.1111/j.1349-7006.2008.00730.x.
 7. Schmidt M., Hellwig B., Hammad S. et al. A comprehensive analysis of human gene expression profiles identifies stromal immunoglobulin κ C as a compatible prognostic marker in human solid tumors. *Clin Cancer Res* 2012;18(9):2695–703. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-2210.
 8. Miyauchi S., Kim S.S., Pang J. et al. Immune modulation of head and neck squamous cell carcinoma and the tumor microenvironment by conventional therapeutics. *Clin Cancer Res* 2019;25(14):421123. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-0871.
 9. Vincent J., Mignot G., Chalmin F. et al. 5-Fluorouracil selectively kills tumor-associated myeloid-derived suppressor cells resulting in enhanced T cell-dependent antitumor immunity. *Cancer Res* 2010;70(8):3052–61. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-3690.
 10. Mondini M., Nizard M., Tran T. et al. Synergy of radiotherapy and a cancer vaccine for the treatment of HPV-Associated head and neck cancer. *Mol Cancer Ther* 2015;14(6):1336–45. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-14-1015.
 11. Yoon M.S., Pham C.T., Phan M.T. et al. Irradiation of breast cancer cells enhances CXCL16 ligand expression and induces the migration of natural killer cells expressing the CXCR6 receptor. *Cytotherapy* 2016;18(12):1532–42. DOI: 10.1016/j.jcyt.2016.08.006.
 12. Wirsdörfer F., Cappuccini F., Niazman M. et al. Thorax irradiation triggers a local and systemic accumulation of immunosuppressive CD4+ FoxP3+ regulatory T cells. *Radiat Oncol* 2014;9:98. DOI: 10.1186/1748-717X-9-98.
 13. Kelly R.J., Zaidi A.H., Smith M.A. et al. The Dynamic and transient immune micro-environment in locally advanced esophageal adenocarcinoma post chemoradiation. *Ann Surg* 2018;268(6):992–9. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002410.
 14. Lim Y.J., Koh J., Kim S. et al. Chemoradiation-induced alteration of programmed death-ligand 1 and CD8+ tumor-infiltrating lymphocytes identified patients with poor prognosis in rectal cancer: a matched comparison analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;99(5):1216–24. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2017.07.004.
 15. Ogura A., Akiyoshi T., Yamamoto N. et al. Pattern of programmed cell death-ligand 1 expression and CD8-positive T-cell infiltration before and after chemoradiotherapy in rectal cancer. *Eur J Cancer* 2018;91:11–20. DOI: 10.1016/j.ejca.2017.12.005.
 16. Park S., Joung J.G., Min Y.W. et al. Paired whole exome and transcriptome analyses for the Immunogenomic changes during concurrent chemoradiotherapy in esophageal squamous cell carcinoma. *J Immunother Cancer* 2019;7(1):128. DOI: 10.1186/s40425-019-0609-x.
 17. Zhou S., Yang H., Zhang J. et al. Changes in indoleamine 2,3-dioxygenase 1 expression and CD8+ tumor-Infiltrating lymphocytes after neoadjuvant chemoradiation therapy and prognostic significance in esophageal squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2020;108(1):286–94. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2020.01.020.
 18. Yoneda K., Kuwata T., Mori M. et al. Alteration in tumor immune microenvironment after chemoradiotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2019;37(15):8530. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15.
 19. Berntsson J., Nodin B., Eberhard J. et al. Prognostic impact of tumour-infiltrating B cells and plasma cells in colorectal cancer. *Int J Cancer* 2016;139(5):1129–39. DOI: 10.1002/ijc.30138.
 20. Fu S.L., Pierre J., Smith-Norowitz T.A. et al. Immunoglobulin E antibodies from pancreatic cancer patients mediate antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity against pancreatic cancer cells. *Clin Exp Immunol* 2008;153(3):401–9. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2008.03726.x.
 21. Agarwal R., Chaudhary M., Bohra S. et al. Evaluation of natural killer cell (CD57) as a prognostic marker in oral squamous cell carcinoma: An immunohistochemistry study. *J Oral Maxillofac Pathol* 2016;20(2):173–7. DOI: 10.4103/0973-029X.185933.
 22. Fang J., Li X., Ma D. et al. Prognostic significance of tumor infiltrating immune cells in oral squamous cell carcinoma. *BMC Cancer* 2017;17(1):375. DOI: 10.1186/s12885-017-3317-2.
 23. Zancoppe E., Costa N.L., Junqueira-Kipnis A.P. et al. Differential infiltration of CD8+ and NK cells in lip and oral cavity squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med* 2010;39(2):162–7. DOI: 10.1111/j.1600-0714.2009.00792.x.

Вклад авторов

Р.Ф. Зибиров: разработка концепции и дизайна исследования, сбор материала, обработка материала (в том числе статистическая), написание текста статьи;

С.А. Мозеров, В.В. Полькин, Ф.Е. Севрюков, В.С. Медведев: редактирование статьи;

А.П. Райкова, М.Е. Рисс: сбор и обработка материала.

Authors' contributions

R.F. Zibirov: developed the study design and concept, performed data collection and analysis (including statistical analysis), article writing;

S.A. Mozerov, V.V. Polkin, F.E. Sevrakov, V.S. Medvedev: article editing;

A.P. Raikova, M.E. Riss: collected the data for analysis.

ORCID авторов / ORCID of authors

Р.Ф. Зибиров / R.F. Zibirov: <http://orcid.org/0000-0001-5252-0436>

С.А. Мозеров / S.A. Mozerov: <http://orcid.org/0000-0002-2168-2616>

В.В. Полькин / V.V. Polkin: <http://orcid.org/-0003-0857-321X>

Ф.Е. Севрюков / F.E. Sevrakov: <http://orcid.org/0000-0002-9756-6275>

М.Е. Рисс / M.E. Riss: <http://orcid.org/0000-0001-9457-3034>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights. The patients gave written informed consent to the publication of their data.

Статья поступила: 04.08.2021. Принята к публикации: 20.09.2021.

Article submitted: 04.08.2021. Accepted for publication: 20.09.2021.

DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-4-81-85



Применение титаносодержащего препарата для профилактики тяжелых степеней лучевого мукозита у пациентов с металлоконструкциями в полости рта

А.О. Секретная¹, И.А. Задеренко^{1, 2}, С.Ю. Иванов^{1, 3}, С.Б. Алиева², А.Б. Дымников¹,
Р.Р. Каледин², Х. Алсайд Хашем¹

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

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115748 Москва, Каширское шоссе, 24;

³ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова; Россия, 119991 Москва,
ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Контакты: Александра Олеговна Секретная Sas1.91@mail.ru

Введение. Оральный мукозит – одно из самых ранних и частых осложнений лучевого или химиолучевого лечения у больных раком орорфарингеальной области. Из-за этой патологии чаще всего возникают перерывы в противоопухолевой терапии, что ухудшает результаты лечения основного заболевания. На данный момент названная проблема активно изучается, но так и не был разработан унифицированный алгоритм терапии и профилактики орального мукозита.

Цель исследования – оценить влияние титана глицеросольвата аквакомплекса на уменьшение выраженности лучевых реакций и снижение частоты прерывания противоопухолевого лечения.

Материалы и методы. В исследовании принимали участие 52 пациента с раком орорфарингеальной области, проходившие противоопухолевое лечение (лучевую или химиолучевую терапию). Для профилактики тяжелых степеней орального мукозита 32 больным проводили стандартную симптоматическую терапию (1-я, контрольная, группа), а 20 пациентам назначали титана глицеросольвата аквакомплекс в сочетании с симптоматической терапией (2-я группа).

Результаты. В 1-й группе лечение закончили лишь 61,7 % больных. Во 2-й группе 80 % пациентов полностью прошли противоопухолевую терапию. При этом у них развился оральный мукозит I–II степени. Также в группе исследуемого препарата в 100 % случаев терапия была выполнена без перерывов.

Заключение. Местное использование титана глицеросольвата аквакомплекса для профилактики тяжелых степеней орального мукозита при проведении лучевой или химиолучевой терапии при раке орорфарингеальной области эффективно и безопасно. Данный препарат также удобен в медико-экономическом отношении, поскольку его можно использовать амбулаторно.

Ключевые слова: оральный мукозит, титана глицеросольвата аквакомплекс, металлоконструкции

Для цитирования: Секретная А.О., Задеренко И.А., Иванов С.Ю. и др. Применение титаносодержащего препарата для профилактики тяжелых степеней лучевого мукозита у пациентов с металлоконструкциями в полости рта. Опухоли головы и шеи 2021;11(4):81–85. DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-4-81-85.

The use of a titanium-containing drug for the prevention of severe degrees of radiation mucositis in patients with metal structures in the oral cavity

A.O. Sekretnaya¹, I.A. Zaderenko^{1, 2}, S.Yu. Ivanov^{1, 3}, S.B. Alieva², A.B. Dymnikov¹, R.R. Kaledin², H. Alsayed Hachem¹

¹Peoples' Friendship University of Russia; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia;

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

³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; Bld. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia

Contacts: Alexandra Olegovna Sekretnaya Sas1.91@mail.ru

Introduction. Oral mucositis is one of the earliest and most frequent complications of radiation therapy or chemotherapy in patients diagnosed with oropharyngeal cancer. Because of this pathology, therapeutic interventions are most often used, thereby poor treatment is considered an etiological factor of oral mucositis. Now, this issue is being actively studied in the world, but a unified algorithm for treatment and prevention of oral mucositis has not been formed. **The study objective** – is to evaluate the effect of titanium glycerosolvate aquacomplex in reducing the intensity of radiation induced reactions and reducing the frequency of interruptions.

Materials and methods. 52 patients diagnosed with oropharyngeal cancer were included in this study, treated with radiotherapy or chemotherapy. For prophylaxis of severe stages of oral mucositis, 32 patients underwent standard symptomatic therapy (Group 1, control group); 20 patients took titanium glycerosolvate aquacomplex in accordance with symptomatic therapy (Group 2).

Results. In the Group 1 only 61.7 % of patients completed treatment. In the Group 2 80 % of patients completely underwent antitumor therapy. At the same time, they developed oral mucositis of the I–II degree. Also, in the group of the studied drug, in 100 % of cases, therapy was performed without interruptions.

Conclusion. Using titanium glycerosolvate aquacomplex for the prophylaxis of severe stages of oral mucositis during radiotherapy or chemotherapy of oropharyngeal cancer is effective and safe. It is also convenient from the medical and economic side, thanks to the ability to use it on an outpatient basis.

Key words: oral mucositis, titanium glycerosolvate aquacomplex, metal structures

For citation: Sekretnaya A.O., Zaderenko I.A., Ivanov S.Yu. et al. The use of a titanium-containing drug for the prevention of severe degrees of radiation mucositis in patients with metal structures in the oral cavity. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2021;11(4):81–85. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-4-81-85.

Введение

По данным на 2019 г., заболеваемость злокачественными новообразованиями полости рта в России составила 29,7 случая на 100 тыс. населения, а летальность больных в течение 1-го года после постановки диагноза – 32,4 % [1]. Одним из вариантов эффективного лечения злокачественных новообразований полости рта и ротоглотки является комбинированная, комплексная терапия (лучевая (ЛТ) или химиолучевая) [2, 3].

Оральный мукозит (ОМ) представляет собой осложнение противоопухолевой терапии, при котором возникают повреждения слизистой оболочки полости рта и отделов желудочно-кишечного тракта (от гиперемии до эрозивных/эрозивно-язвенных поражений и некроза тканей). При лечении рака орорфарингеальной области данная патология является одной из наиболее ранних и часто встречаемых. Оральный мукозит разной степени тяжести диагностируется в 100 % случаев [4], осложняет течение основного заболевания, снижает качество жизни пациентов, а при тяжелом течении может стать причиной прерывания противоопухолевого лечения и даже летального исхода (крайне редко) [5].

На данный момент не существует общепринятой схемы лечения и профилактики ОМ. Тем не менее исследовательская группа по мукозитам Многонациональной ассоциации поддерживающей терапии при раке (Multinational Association of Supportive Care in Cancer, MASCC) и Международного общества оральной онкологии (International Society of Oral Oncology, ISOO) разработала доказательно обоснованные клинические и практические рекомендации (далее – Guideline) по лечению данной патологии, впервые опубликованные в 2004 г. [6]. Они были обновлены в 2007 г. [7], а затем

в 2014 г. [8] и в июле 2019 г. (опубликованы в 2020 г.). В последний вариант Guideline вошли 13 новых и 13 ранее принятых рекомендаций (без изменений, поскольку новых доказательств по данным пунктам не было); 11 предыдущих рекомендаций были подтверждены после обзора новых публикаций. В новой версии Guideline впервые по некоторым пунктам учитывался не только уровень доказательности исследований, но и мнение экспертов. В связи с этим были даны более развернутые рекомендации:

- несмотря на то что нет достаточных доказательств эффективности профессионального ухода за полостью рта для профилактики ОМ, стоматологическая оценка и лечение зубов перед противораковой терапией желательны для снижения риска возникновения местных и системных инфекций из одонтогенных источников;
- информирование пациентов о преимуществах стратегий базового ухода за полостью рта по-прежнему целесообразно, поскольку может улучшить самоконтроль и соблюдение рекомендованного протокола такого ухода во время противоопухолевого лечения;
- несмотря на ограниченное количество данных относительно необходимости применения физиологического раствора и бикарбоната натрия, эксперты признают, что инертные, мягкие полоскания с его использованием увеличивают клиренс полости рта. Данные процедуры могут быть полезны для поддержания гигиены полости рта и повышения комфорта пациента [9].

У большинства пациентов, проходящих ЛТ, имеются несъемные ортопедические конструкции (металлические и металлокерамические), которые оказывают

дополнительное повреждающее воздействие. Лучевые реакции тяжелой степени отмечаются у 66,7 % больных с несъемными ортопедическими конструкциями и у 33 % больных, не имеющих их. Эти данные объясняются дополнительным травмирующим фактором мягких тканей от нагревания металлической конструкции во время ЛТ. Рекомендации по удалению металлических и металлокерамических конструкций из полости рта перед началом ЛТ имеют неоднозначный характер, что обусловлено финансовыми и социальными факторами. Использование защитных капп у пациентов со злокачественными новообразованиями полости рта и ротоглотки является методом выбора. У больных после хирургического вмешательства применение капп невозможно из-за повышенного риска травматизации мягких тканей ротовой полости.

С учетом вышеизложенных факторов мы использовали линимент титана глицеросольвата аквакомплекса (ТГА), который обладает не только противовоспалительным, но и радиопротекторным действием. Данный препарат разрешен к применению в качестве лекарственного средства. Он стерилен, обладает репаративными, противомикробными и противовоспалительными свойствами и способствует исчезновению зуда. Также он имеет противоотечное, дегидратирующее, местное анальгезирующее действие, благодаря связи молекул глицерина и атома титана. Форма выпуска гелевая, благодаря чему он легко проникает через слизистые оболочки и кожный покров.

Материалы и методы

В Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Блохина с 2018 по 2021 г. получали лечение 52 пациента с раком орофарингеальной области (17 (32,7 %) женщин и 35 (67,3 %) мужчин). Средний возраст больных составил 55 лет. В 1-ю (контрольную) группу вошли 32 пациента. Они получали стандартную симптоматическую терапию (противовоспалительные, антисептические, эпителизирующие, в некоторых случаях — антибактериальные и обезболивающие препараты). Двадцати больным назначали исследуемый препарат в сочетании с симптоматической терапией (2-я группа).

Мы сравнили данные 1-й и 2-й групп по местным проявлениям, клиническому местному и общему статусу и сопутствующим заболеваниям. У 47 (90,4 %) пациентов был морфологически подтвержденный диагноз «плоскоклеточный рак», у 4 (7,7 %) — «железистый рак», у 1 (1,9 %) — «рак орофарингеальной области». В 27 (51,9 %) случаях преобладали поражения ротоглотки, в 10 (19,2 %) — языка, в 4 (7,7 %) — альвеолярного отростка нижней челюсти, в 2 (3,8 %) — дна полости рта. Опухоли других локализаций (поражения губы, щеки, мягкого неба, ретромолярной области) составили 17,3 % (9 пациентов).

Рассмотрим методику применения ТГА для защиты от лучевых поражений. Перед сеансом ЛТ следует тонким слоем нанести гель на место облучения, предварительно просушив слизистую стерильной марлевой салфеткой и повторить данную процедуру через 12 ч. После этого рекомендуется не пить и не есть 1 ч, а также не накладывать окклюзионных повязок. Препарат начинают применять при появлении первых признаков ОМ (эритемы) и используют до их полного исчезновения.

Продолжительность лечения составляет до 2–3 мес. Срок наложения аппликаций варьирует от 21 до 35 дней (среднее количество аппликаций — 38,5).

При определении степени тяжести ОМ мы использовали шкалу, разработанную Американской онкологической группой по радиационной терапии (Radiation Therapy Oncology Group, RTOG). У всех пациентов каждые 5 дней фиксировали степень тяжести ОМ (при разовой очаговой дозе 2 Гр).

Результаты

В табл. 1 представлена эффективность использования исследуемого нами препарата. Достоверно лучшие результаты получены во 2-й группе: было меньше пациентов с III степенью ОМ; у 80 % больных не отмечалось возникновения ОМ выше II степени ($p < 0,005$).

Таблица 1. Частота возникновения орального мукозита в 1-й и 2-й группах, %

Table 1. Frequency of oral mucositis in Group 1 and 2, %

Степень тяжести орального мукозита Severity of oral mucositis	1-я группа Group 1	2-я группа Group 1
I	21,2	5,0
II	45,5	75,0
III	33,3	20,0

Таблица 2. Зависимость наличия перерыва в лучевой терапии от применяемых методов коррекции орального мукозита

Table 2. Dependence of the presence of a break in radiation therapy on the methods used to correct oral mucositis

Наличие перерыва в лечении из-за возникновения орального мукозита The presence of a break in treatment due to the occurrence of oral mucositis	1-я группа Group 1	2-я группа Group 1
Да Yes	18,7	0,0
Нет No	81,3	100,0

В табл. 2 представлена зависимость наличия перерыва в ЛТ от методов коррекции ОМ. Во 2-й группе удалось избежать перерывов в лечении в 100 % случаев, в то время как в 1-й группе в 18,2 % случаев его пришлось прервать ($p < 0,005$). Это говорит об эффективности исследуемого препарата: его применение способствует снижению тяжести лучевых проявлений и уменьшению количества перерывов в терапии основного заболевания.

Заключение

Применение ТГА в гелевой форме для лечения ОМ показало высокую эффективность. Его использование при лучевых поражениях слизистой у пациентов с ме-

таллическими или металлокерамическими конструкциями позволяет избежать прерывания терапии основного заболевания в 100 % случаев, а также уменьшить тяжесть ОМ. Поскольку у большинства больных отмечается II степень лучевых реакций, можно сократить количество и срок приема обезболивающих, антибактериальных, кератопластических и других средств. Лечение исследуемым препаратом проводится в домашних условиях, что уменьшает медико-экономические затраты. Таким образом, его можно использовать как дополнительный метод профилактики ОМ тяжелых степеней у пациентов с раком орофарингеальной области, имеющих металлические и металлокерамические несъемные конструкции в полости рта.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. 239 с. [The state of oncological care to the population of Russia in 2019 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute – branch of the Federal State Budgetary Institution “NMIC of Radiology” of the Ministry of Health of Russia. Moscow, 2020. 239 p. (In Russ.)].
2. Поляков А.П., Решетов И.В., Бойко А.В. и др. Пятнадцатилетние результаты комбинированного лечения местнораспространенных злокачественных опухолей орофарингеальной зоны с одномоментной микрохирургической реконструкцией. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена 2015;4(2):12–9. [Polyakov A.P., Reshetov I.V., Boyko A.V. et al. Fifteen-year results of combined treatment of locally advanced malignant tumors of the oropharyngeal zone with simultaneous microsurgical reconstruction. *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gercena = Oncology. P.A. Herzen Journal* 2015;4(2):12–9. (In Russ.)].
3. Spiotto M.T., Jefferson G., Wèinig B. et al. Differences in survival with surgery and postoperative radiotherapy compared with definitive chemoradiotherapy for oral cavity cancer: a national cancer database analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2017;143(7):691–9. DOI: 10.1001/jamaoto.2017.0012.
4. Тюляндин С.А., Носов Д.А., Переводчикова Н.И. Минимальные клинические рекомендации Европейского общества медицинской онкологии (ESMO). Медицинский алфавит 2014;3(18):59–65. [Tyulyandin S.A., Nosov D.A., Perevodchikova N.I. Minimum clinical recommendations of the European Society of Medical Oncology (ESMO). *Medicinskij alfavit = Medical Alphabet* 2014;3(18):59–65. (In Russ.)].
5. Гвоздиков Е.Н., Аванесов А.М., Мануйлов Б.М. Особенности тактики лечения оральных мукозитов у онкологических больных на фоне лучевого лечения и/или химиотерапии. Новое в стоматологии 2017;5:40–2. [Gvozdkov E.N., Avanesov A.M., Manuilov B.M. Features of tactics of treatment of oral mucositis in cancer patients on the background of radiation treatment and/or chemotherapy. *Novoe v stomatologii = New in Dentistry* 2017;5:40–2. (In Russ.)].
6. Rubenstein E.B., Peterson D.E., Schubert M. et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer* 2004;100(9 Suppl.):2026–46. DOI: 10.1002/cncr.20163.
7. Keefe D.M., Schubert M.M., Elting L.S. et al. Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. *Cancer* 2007;109(5):820–31. DOI: 10.1002/cncr.22484.
8. Lalla R.V., Bowen J., Barasch A. et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer* 2014;120(10):1453–61. DOI: 10.1002/cncr.28592.
9. Elad Sh., Cheng K.K., Lalla R.V. et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer* 2020;126: 4423–31. DOI: 10.1002/cncr.33100.

Вклад авторов

А.О. Секретная: наблюдение пациентов, получение данных для анализа, анализ полученных данных;
И.А. Задеренко: руководство исследовательской группой, разработка дизайна исследования;
С.Ю. Иванов: научное редактирование статьи;
С.Б. Алиева: разработка дизайна исследования, научное консультирование в области радиологии;
А.Б. Дымников: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных;
Р.Р. Каледин: проведение противоопухолевого лечения, подбор пациентов для исследования, ведение пациентов;
Х. Алсайд Хашем: статистическая обработка данных, написание текста статьи.

Authors' contribution

A.O. Sekretnaya: observation of patients, obtaining data for analysis, analyzing the obtained data;
I.A. Zaderenko: supervised the study, developing the research design;
S.Yu. Ivanov: scientific editing;
S.B. Alieva: development of the research design, scientific advice in the field of radiology;
A.B. Dymnikov: review of publications on the topic of the article, analysis of the data obtained;
R.R. Kaledin: conducting treatment of cancer, selection of patients for research, patient management;
H. Alsayed Hachem: statistical processing of the material, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.О. Секретная / A.O. Sekretnaya: <https://orcid.org/0000-0002-7634-1384>
И.А. Задеренко / I.A. Zaderenko: <https://orcid.org/0000-0003-0183-4827>
С.Ю. Иванов / S.Yu. Ivanov: <https://orcid.org/0000-0001-5458-0192>
С.Б. Алиева / S.B. Alieva: <https://orcid.org/0000-0002-6835-5567>
А.Б. Дымников / A.B. Dymnikov: <https://orcid.org/0000-0001-8980-6235>
Р.Р. Каледин / R.R. Kaledin: <https://orcid.org/0000-0001-8983-4500>
Х. Алсайд Хашем / H. Alsayed Hachem: <https://orcid.org/0000-0002-3589-5102>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Все пациенты дали письменное информированное согласие на публикацию результатов и своих данных.

Compliance with patient rights. All patients signed a written informed agreement for publication results and personal information.

Статья поступила: 01.11.2021. Принята к публикации: 02.12.2021.

Article submitted: 01.11.2021. Accepted for publication: 02.12.2021.

DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-4-86-96



К вопросу о терминологии и топографической классификации язычных лимфатических узлов

Ш.Р. Гветадзе¹, Е.А. Рощина¹, А.М. Мудунов², А.И. Карселадзе³, Ц. Сунь^{4,5}, М. Лю^{4,5}, С. Ян^{4,5},
Н.Н. Айзикова⁶, К.Д. Ильяев³

¹ФГБУ НМИЦ «Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Минздрава России; Россия, 119021 Москва, ул. Тимура Фрунзе, 16;

²Клинический госпиталь «Лапино»; Россия, 43081 Московская обл., Одинцовский р-н, д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111;

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

⁴Шанхайская ключевая лаборатория стоматологии и Шанхайский исследовательский институт стоматологии; Национальный клинический исследовательский центр стоматологии; Китай, 200011 Шанхай, шоссе Джидзяодзю, 639;

⁵Отделение онкологии полости рта и области головы и шеи, 9-й народный госпиталь, Медицинская школа Шанхайского университета Дзяо Тун; Китай, 200011 Шанхай, шоссе Джидзяодзю, 639;

⁶Стоматологическая клиника Dr. Thomas Stahlberg&Partner; Германия, 28203 Бремен, Остерторштайнвег, 62–64

Контакты: Шалва Рамазович Гветадзе shalvagvetadze@yandex.ru

В статье описан международный опыт изучения клинических проявлений и прогностической ценности поражения регионарных язычных лимфатических узлов при раке языка. Уточнена анатомическая терминология, связанная с этими узлами, обговорены противоречивые аспекты в обозначении их подгрупп. С учетом высокой прогностической значимости поражения язычных лимфатических узлов, по нашему мнению, важными условиями повышения эффективности диагностики и лечения рака языка являются разработка и внедрение унифицированной анатомо-топографической классификации данных лимфатических узлов, которая не вызывала бы затруднений при использовании в повседневной клинической практике и недопонимания у специалистов.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак слизистой оболочки полости рта, язычные лимфатические узлы, топографическая анатомия, шейная лимфодиссекция

Для цитирования: Гветадзе Ш.Р., Рощина Е.А., Мудунов А.М. и др. К вопросу терминологии и топографической классификации язычных лимфатических узлов. Опухоли головы и шеи 2021;11(4):86–96. DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-4-86-96.

On terminology and topographic classification of the lingual lymph nodes

S.R. Gvetadze¹, E.A. Roshchina¹, A.M. Mudunov², A.I. Karseladze³, J. Sun^{4,5}, M. Lv^{4,5}, X. Yang^{4,5}, N.N. Ayzikova⁶, K.D. Ilkaev³

¹Central Research Institute of Dentistry and Maxillofacial Surgery, Ministry of Health of Russia; 16 Timura Frunze St., Moscow 119021, Russia;

²Lapino Clinical Hospital; 111 1st Uspenskoe Shosse, Lapino Village, Odintsovsky Dst., Moscow Region 43081, Russia;

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

⁴Shanghai Key Laboratory of Stomatology & Shanghai Research Institute of Stomatology, National Clinical Research Center of Stomatology; 639 Zhizaoju Road, Shanghai 200011, China;

⁵Department of Oral Maxillofacial – Head Neck Oncology, Ninth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine; 639 Zhizaoju Road, Shanghai 200011, China;

⁶Dental Clinic Dr. Thomas Stahlberg&Partner; 62–64 Osterstorsteinweg, Bremen 28203, Germany

Contacts: Shalva Ramazovich Gvetadze shalvagvetadze@yandex.ru

A review of accumulated international clinical experience and prognostic significance calculations of metastatic involvement of the lingual lymph nodes is given. Anatomical terminology of lingual lymph nodes and its contradictive aspects are discussed. It is shown that metastatic lesions of the lingual lymph nodes possess high prognostic value,

therein a topographic anatomic classification of the lingual lymph nodes is needed to increase the efficiency of diagnosis and augmenting of the oncologic treatment results. This classification should be unified to avoid misunderstanding between researchers.

Key words: oral cavity squamous cell carcinoma, lingual lymph nodes, topographic anatomy, neck dissection, literature review

Fot citation: Gvetadze S.R., Roshchina E.A., Mudunov A.M. et al. On terminology and topographic classification of the lingual lymph nodes. *Opukholi golovy i shei* = Head and Neck Tumors 2021;11(4):86–96. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-4-86-96.

Введение

Одним из неразрешенных вопросов клинической онкологии органов головы и шеи является лечебно-диагностическая тактика в отношении поражения язычных лимфатических узлов (ЯЛУ) у пациентов, страдающих плоскоклеточным раком ротового отдела языка. При опухолях данной локализации, особенно на ранней стадии, объем хирургического лечения включает частичную трансоральную глоссэктомию в комбинации с одномоментной или отложенной шейной лимфодиссекцией. Подобный подход исключает из блока удаляемых тканей зону расположения язычной группы лимфатических узлов (ЛУ) (находящихся в пределах межмышечных клетчаточных пространств дна полости рта), которые могут проявить себя впоследствии в качестве участка возникновения локорегионарного рецидива плоскоклеточного рака.

К настоящему моменту мы располагаем большим количеством сообщений о ЯЛУ, которые обнаруживаются как в анатомических, так и в клинических литературных источниках [1–4]. Несмотря на это, в литературе нет унифицированной (и, что важно, общепринятой) топографической классификации ЯЛУ, которая также учитывала бы клинические особенности их поражения. В связи с данным обстоятельством, а также из-за отсутствия в современных отечественных источниках сообщений о поражении ЯЛУ при раке слизистой оболочки полости рта целью проведения данного литературного анализа стали краткий обзор свидетельств о влиянии поражения ЯЛУ на прогноз выживаемости и создание единого библиографического реестра по анатомии этих ЛУ для уточнения применяемой в их отношении терминологии.

Прогностическая ценность метастазов в язычных лимфатических узлах

В знаковом основополагающем труде Н. Küttner «О лимфатических сосудах и лимфатических железах языка в связи с распространением рака языка» (1897) обнаруживаются весьма ценные сведения. В рассуждении о клиническом значении *glandul. linguales* Küttner ссылается на статистические данные немецких клиник по раку языка и приводит в качестве примера 3 любопытных наблюдения из берлинской и венской клиник [5]. Считаем необходимым полностью процитировать

описание одного из них: «Мужчина, 27 лет. Карцинома размером с грецкий орех в области уздечки поражает ткани языка и дна полости рта. Помимо глубоких шейных желез и одного узла, расположенного по срединной линии над телом подъязычной кости, справа от рога подъязычной кости обнаруживается пораженная опухолью железа» [5].

Таким образом, об участии ЯЛУ в распространении рака языка еще тогда было известно ведущим специалистам, в первую очередь хирургам. Однако по не вполне ясным для нас причинам следующая публикация, которая по праву считается отправной точкой современных исследований ЯЛУ, вышла в свет только в 1985 г. В ней исследователи отметили важные клинические характеристики метастатических очагов в данной группе ЛУ, в том числе указывалось на возможность контралатерального лимфогенного распространения опухоли при вовлечении медиально лежащих ЯЛУ. В каждом из 3 описанных клинических случаев потребовалось увеличить объем хирургического лечения: либо выполнение гемиглоссэктомии единым непрерывным блоком с радикальной шейной лимфодиссекцией, либо дополнительной резекции подъязычной слюнной железы и тканей дна полости рта [6].

Затем на протяжении более полутора десятилетий данная проблема была предметом обсуждения исключительно в японоязычных научных журналах. Приводились одиночные описания метастатических очагов в тканях дна полости рта у пациентов с опухолями боковой поверхности ротового отдела языка, при этом в 1 случае обнаружение подозрительных ЯЛУ имело место интраоперационно при дополнительной пальпации вблизи рога подъязычной кости, в 2 других — во время предоперационного лучевого исследования [7–9]. Первая англоязычная публикация, в которой описывалось метастатическое поражение ЯЛУ при раке языка, появилась в 2002 г. [10]. В ней приводился клинический пример пациента, страдающего раком языка в стадии T3N2b, у которого после выполнения комбинированной резекции языка, дна полости рта и клетчатки шеи в хирургическом препарате были найдены 2 ЯЛУ, которые содержали метастазы. Авторы высказали предположение, что дополнительная диссекция клетчатки дна полости рта совместно с частичной глоссэктомией повысит радикальность хирургического

лечения. М. Ando и соавт. сообщили о поражении «околоподъязычных» (“para-hyoid”) ЛУ, расположенных у рожка подъязычной кости, вблизи ствола язычной артерии. Авторы привели результаты ретроспективного обзора 248 случаев рака языка стадии T1–2. Частота метастатического поражения ЛУ, расположенных вдоль язычной артерии, составила 6,3 %. Для выявления очагов в них авторы проводили дополнительную интраоперационную пальпацию вдоль хода язычной артерии глубже подъязычно-язычной мышцы [11, 12].

Y. Hoshina и соавт. предоставили свидетельства о влиянии метастазов ЯЛУ на прогноз заболевания. В проспективном исследовании 43 случаев плоскоклеточного рака языка в 10 были выявлены метастазы в ЯЛУ. Частота развития отложенных лимфогенных метастазов в этой группе пациентов составила от 85,7 до 100 % [13]. Достоверные данные о положительном влиянии расширенного объема резекции на прогноз выживаемости были представлены в работе L. Calabrese и соавт. [14]. Авторы разработали способ так называемой «компарментной» (compartment) резекции, при которой в объем удаляемых тканей при глоссэктомии у 143 пациентов с раком языка стадии cT2–4cN0, cN+ включались челюстно-подъязычная, подъязычно-язычная и шилоподъязычная мышцы с заключенной в их границах клетчаткой. Анатомическое обоснование данной методики опирается на доказанное наличие густой лимфатической сети дренирующих слизистую дна полости рта и передних отделов языка сосудов, проникающих сквозь челюстно-подъязычную мышцу перед достижением регионарного лимфоколлектора в подподбородочном и подчелюстном треугольниках. В результате применения данного подхода было достигнуто повышение показателей 5-летнего локального контроля на 16,8 % по сравнению с использованием стандартной хирургической методики. Локорегионарный контроль составил 83,5 % (улучшение на 24,4 %), а общая выживаемость — 70,7 % (улучшение на 27,3 %) [14, 15].

О благоприятном влиянии на локорегионарный контроль в советской научной литературе сообщали Ю.А. Шеломенцев и соавт. (1974, 1975, 1986) [16–18]. В серии публикаций авторы на анатомическом и клиническом материале обосновывали увеличение объема удаляемых тканей при хирургическом лечении рака языка. Основываясь на весьма показательных результатах анатомических исследований, Ю.А. Шеломенцев и соавт. указали на необходимость включения в операционный препарат (т. е. в блок удаляемых тканей) всей системы язычной артерии, а следовательно, максимального объема сопровождающих ее интраорганных лимфатических сосудов [16–18]. К большому сожалению, исследования, проводимые данной группой авторов, не были продолжены в последующие десятилетия.

Имеются несколько сообщений о результатах проспективных клинических исследований, свидетельствующих о высокой прогностической значимости поражения ЯЛУ. Среди 111 пациентов, страдающих плоскоклеточным раком языка, J. Jia и соавт. (2018) наблюдали метастазы в ЯЛУ в 17,1 % случаев и отметили выраженную связь их наличия со степенью клеточной дифференциации опухоли [19]. Q. Fang и соавт. (2019) выявили, что метастазы в ЯЛУ в значительной степени коррелировали со следующими клинко-морфологическими факторами: перитуморальной и лимфоваскулярной инвазией, поздней стадией опухолевого процесса (особенно с N+), а также со степенью клеточной дифференциации опухоли [20]. Данные о прогностической значимости метастазов ЯЛУ были подтверждены результатами крупного ретроспективного многоцентрового исследования, выполненного М. Kikuchi и соавт. (2021) [21]. На обширном клиническом материале (945 пациентов с раком полости рта) продемонстрировано, что у больных без поражения ЯЛУ 5-летняя и 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 79,9 и 73,5 % соответственно. При этом у пациентов с выявленными метастазами в ЯЛУ эти показатели составили лишь 60,3 и 32,4 % соответственно [21]. Схожие результаты были получены в исследовании Т. Kuroshima и соавт. (2021) [22].

Приведенные данные убеждают в необходимости повышения внимания клиницистов к ЯЛУ, что, в свою очередь, требует разработки унифицированной номенклатуры и согласования общих и частных терминологических аспектов.

Язычные лимфатические узлы: анатомия и терминология

Имеющиеся в отдельных современных руководствах, как правило, краткие описания ЯЛУ по своей ценности и подробности уступают сведениям, почерпнутым из классических источников конца XIX — первой половины XX в. — периода, оставившего фундаментальные и наиболее показательные исследования по анатомии лимфатической системы, в том числе лимфатических сосудов (по Базельской анатомической номенклатуре — Baseler Nomina Anatomica, BNA; нем. Die Lymphgefäße, англ. lymphatics) и лимфатических «желез» (по BNA, нем. Die Lymphdrüsen, англ. lymph glands), дренирующих слизистые оболочки верхних отделов дыхательно-пищеварительных путей (табл. 1).

К наиболее ранним описаниям анатомии ЯЛУ, по-видимому, следует отнести руководство J. Henle (1868), где сообщается, что «язычные лимфатические узлы, по 2–4 узла с каждой стороны, находятся по бокам от подбородочно-язычной и подъязычно-язычной мышц. Они собирают лимфу с поверхностей языка и его тела. От них лимфа направляется в верхние глубокие шейные лимфатические узлы» [32]. Н. Küttner

Терминология, связанная с язычными лимфатическими узлами, используемая в отечественных и зарубежных литературных источниках
Terminology related to lingual lymph nodes, used in domestic and foreign literary sources

Топографическая анатомия групп язычных лимфатических узлов Topographic anatomy of lingual lymph node subgroups	Терминология, применяемая в современных источниках Terminology used in modern sources	Основные классические описания язычных лимфатических узлов Basic classical descriptions of lingual lymph nodes
В центральном пространстве дна полости рта, между <i>mm. genioglossi et geniohyoidei</i> In the central space of the bottom of the oral cavity, between <i>mm. genioglossi et geniohyoidei</i>	Срединные/медианные/median [4, 23–25]. Median/median/median [4, 23–25]. Передние [25, 27] Frontal [25, 27]	Median [5, 22–27, 29, 34] Intra-lingual [32]. Центральные [33] Central [33]
В промежуточном пространстве: медиальнее <i>m. hyoglossus</i> вдоль <i>a. lingualis</i> In the intermediate space medial to <i>m. hyoglossus</i> along <i>a. lingualis</i>	Lateral parathyroid [12]. Parathyroid [28, 29]. Posterior lateral [28, 29]. Intermediate [30]	Lateral [5, 22–27, 34, 44, 53]
В подчелюстном треугольнике, латеральнее <i>m. hyoglossus</i> под <i>gl. submandibularis</i> In the submandibular triangle lateral to <i>m. hyoglossus</i> deep to the <i>gl. submandibularis</i>	Lateral lingual [28, 29]. Deep submandibular [31]	Lateral [5, 22–27, 34, 44, 53]. Опустившиеся латеральные (descended lateral) (группа 4) [43] Descended lateral (descended lateral) (subgroup 4) [43]
В боковом пространстве дна полости рта вблизи <i>gl. sublingualis</i> In the lateral mouth floor space in proximity of <i>gl. sublingualis</i>	Anterolateral [32–34]. Lateral [35–37]. Paraglandular [38]	Lateral [5, 22–27, 34, 44, 53]

помимо подчелюстных и глубоких яремных групп к ЛУ языка относит “die kleinen Glandul. linguales und die im Innern der Zungenmuskulatur zwischen den beiden Mm. genioglossi gelegenen Drüsen” — маленькие *glandul. linguales* и железы, расположенные внутри язычной мускулатуры между подъязычно-язычными мышцами [5]. Применяемое и сегодня большинством исследователей топографо-анатомическое разделение ЯЛУ на подгруппы основано на сведениях, приведенных в труде французского анатома Н. Rouviere (1938), который разделил ЯЛУ в зависимости от их расположения на передние медианные (находятся в толще язычной септы) и латеральные (находятся сбоку от подбородочно-язычных мышц) [39, 40]. Хотя именно монография данного автора по анатомии лимфатической системы является наиболее цитируемым классическим источником среди работ, посвященных проблеме ЯЛУ, имеются не менее подробные описания этих ЛУ немецкими и отечественными анатомами. Заслуживают особенного внимания труды А. Most (1906), Р. Bartels (1907, 1909), а также наших соотечественников И.М. Иосифова (1914), С.М. Некрасова (1938) и др. [26, 41–43, 48].

Далее после уточнения терминологических деталей общего характера будет приведено описание каждой из подгрупп ЯЛУ с обсуждением сведений, полученных при обзоре специальной литературы.

Общая терминология. Следующие аспекты номенклатуры ЯЛУ, на наш взгляд, требуют уточнения: нередко встречаемый термин «подъязычные лимфоузлы»

(“sublingual lymph nodes”, “nodi/lymphoglandulae sublinguales”), обоснованность применения термина «узелки» для ЯЛУ, а также определенные разногласия в наименовании подгрупп ЯЛУ, к которым мы обратимся при описании каждой из них.

Первый терминологический вопрос не вызывает затруднений: в предыдущих (BNA, 1895; Йенская анатомическая номенклатура — Jenaer Nomina Anatomica, JNA, 1935; Парижская анатомическая номенклатура — Parisiana Nomina Anatomica, PNA, 1955) и в современной международной анатомической номенклатуре (Terminologia Anatomica, 1998) ЯЛУ обозначаются термином “linguales” («язычные»), который и следует применять [35, 49].

Неточность наименования ЯЛУ требует более тщательного рассмотрения. Следует разобраться, насколько термин «узелки», который широко применяется для обозначения ЯЛУ в специальной литературе, отражает морфологию и топографию этих ЛУ [44–46, 50]. По нашим наблюдениям, в англоязычной литературе термин “nodule” («узелок»), используемый применительно к ЯЛУ, обнаруживается в переводном издании трудов по анатомии лимфатической системы французских анатомов G. Delamere, P. Poirier и B. Cuneo (1903) [51]. В названном пособии приводятся обсуждения данных Н. Stähr (1898) [52] и вводится немецкий термин “Schalt-drüsen” с кратким пояснением: “Schalt-drüsen (в дословном переводе на английский язык — interposed glands, в русскоязычном прочтении — «вставочные железы») are the

small **nodules** of interrupted glands whose presence is inconstant, number variable, and which are always unaffected by injections” («вставочные железы являются маленькими узелками прерывистых желез, чье наличие непостоянно, их количество варьиabelно, и которые не поддаются выявлению при инъекции») [51]. Обращаем внимание на то, что термин «железы» здесь обозначает именно ЛУ, а термин «лимфоузел» (“*lymphonodus*”) окончательно заменил термин “*lymphoglandula*”, который использовался применительно к ЛУ в JNA (1935) [35]. До этого на протяжении первых десятилетий XX в. эти термины были равнозначными. В источниках, которые цитируют французские авторы, раскрываются некоторые принципы разделения лимфатических и лимфоидных элементов регионарного лимфатического аппарата. Н. Stähr в анатомическом исследовании лимфоколлектора наружного уха обозначает 2 различных по структуре и своему положению в лимфатическом русле типа «лимфатических тел» и применяет к ним разные термины: “*regionären Drüsen*” («регионарные железы») и “*Schaltdrüsen*” («вставочные железы»). В этой же работе он также использует в качестве синонима термин “*Drüschén*” («железки») [52, 53]. Термин “*Schaltdrüse*” применяется А. Most в том числе при описании ЯЛУ, но в более поздних руководствах его практически не используют [26]. Н. Küttner дает описание ЯЛУ: это «маленькие железы, которые обычно обнаруживаются по бокам *mm. genioglossi et hyoglossi*, реже — по ходу *a. lingualis*». Указывая их местоположение в лимфатическом русле, автор отмечает, что данные узлы на всех препаратах располагались в промежутке, предшествующем одной из регионарных групп лимфатических узлов, и обозначает такое положение по-немецки “*eingeschaltet*” («вставной», однокоренное слово — “*Shaltdrüsen*”) [5]. Р. Bartels в обсуждении данных различных авторов сообщает, что он считает их, по сути, вставочными железами (“*halte sie für Schaltdrüsen in dem Sinne*”). Из последующего рассуждения становится ясно, что этот термин использовался для обозначения позиции ЛУ в регионарном лимфатическом русле, но не для характеристики их морфологии [42]. На наш взгляд, наиболее соответствующий по значению современный термин “*in-transit*” («транзитный узел»), который хорошо известен в первую очередь дерматоонкологам.

И.М. Иосифов (1914) сообщает: кроме лимфатических желез из аденоидной ткани состоят и другие органы, значение которых нужно считать сходным с лимфатическими железами. Однако их отношение к лимфатическим стволам менее интимное, поскольку они не стоят на пути крупных лимфатических сосудов. К этим органам относятся отдельные узелки или фолликулы (*noduli lymphatici solitarii*) и их конгломераты (*noduli lymphatici aggregati*), заложенные в стенках пищеварительной трубки и дыхательных путях, зубная железа, селезенка, а также костный мозг, заполняющий

губчатое вещество костей туловища. Соответствующие конгломераты этих образований аденоидной ткани носят название небных, глоточных миндалин и Пейеровых бляшек [48].

Схожая классификация представлена в руководстве Ph. Stöhr (1922), в которой применяются обновленные термины. Термин “*die Lymphknoten*” был заменен на “*Lymphdrüsen*”. Под термином “*die Lymphknötchen*” (“*noduli lymphatici*”) автор описывает различные по размеру и количеству узелки (“*Follikel*”) в толще слизистых оболочек. Они распространены в виде единичных “*Solitärknötchen*” (“*noduli lymphatici solitarii*”) или объединяются в группы “*gehäufte Knötchen*” (“*noduli lymphatici aggregati*”) и залегают в толще *tunica propria*, покрытые эпителием. Отличительными признаками данных 2 состояний лимфатической ткани Ph. Stöhr называет отсутствие у узелков собственно капсулы, ворот и характерного расположения вдоль хода лимфатического русла (т. е. отсутствие собственно приносящих и выносящих сосудов), а значит, как ранее отмечал и G. Delamere, они не могут быть выявлены при инъекции [54]. Соответственно, узелки или группы (целые конгломераты) узелков, т. е. **лимфоидная ткань**, являются отличным от регионарных узлов элементом лимфатической системы и не могут иметь единого терминологического обозначения. Примечательно, что в исследовании S.G. Ananian и соавт. описаны наблюдения регионарных узлов, которые по своей топографии соответствовали ЯЛУ, и участков агрегации лимфоидной ткани в слизистой оболочке языка и дна полости рта. Данные элементы характеризовались как слизисто-ассоциированная лимфоидная ткань (*mucous-associated lymphoid tissue* — MALT). При этом было документировано 2 макропрепарата, в которых одновременно наблюдались и ЯЛУ, и MALT [38]. Подобное наблюдение, по нашему мнению, не является редкостью. Таким образом, использование термина «узелки» (“*nodules*») обосновано в отношении MALT-ткани, но данный термин не может быть применим к ЯЛУ (рис. 1).

Язычные лимфатические узлы: хирургическая анатомия и частная терминология

Срединные язычные лимфатические узлы. А. Most и затем Р. Bartels подразделяют ЯЛУ на переднюю/центральную (медианную) и боковую (латеральную) подгруппы. Н. Rouviere и С.М. Некрасов также выделили центральную и латеральную подгруппы ЯЛУ [26, 39, 42, 43]. Принимая во внимание тот факт, что центральные ЯЛУ находятся в срединном непарном клетчаточном пространстве дна полости рта, именно латинский термин “*medianus*”, т. е. «срединный» (англ. “*median*”) следует считать наиболее точным [49]. Это обозначение применяется в большинстве современных публикаций [4, 30, 38]. Срединные ЯЛУ расположены между

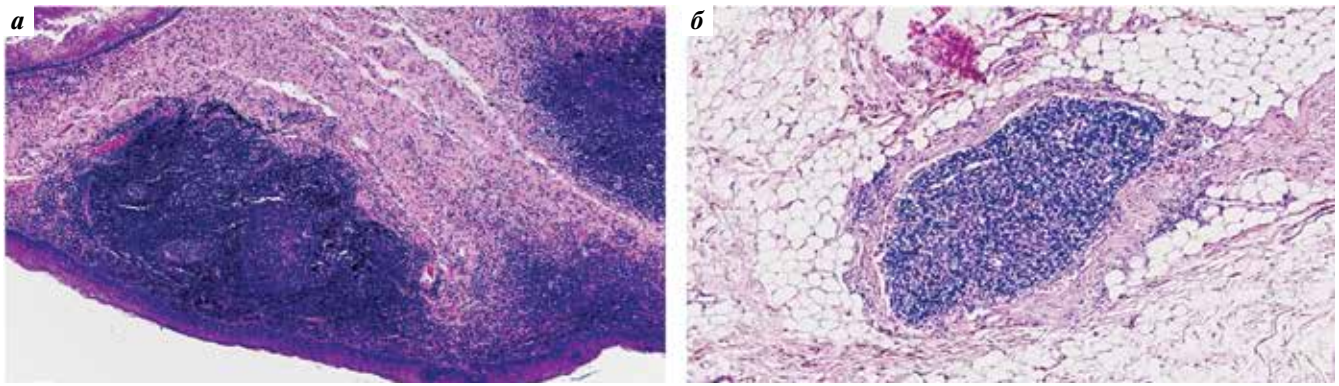


Рис. 1. Морфологическое различие лимфоидных узелков — слизисто-ассоциированная лимфоидная ткань слизистой полости рта (а) и регионарных язычных лимфатических узлов (б). Окраска гематоксилином и эозином

Fig. 1. Morphologic difference between lymphoid nodules — oral cavity mucous-associated lymphoid tissue (a) and regional lingual lymph nodes (b). Hematoxylin and eosin stain

подбородочно-язычными и подбородочно-подъязычными мышцами в центральном непарном клетчаточном пространстве дна полости рта, содержащем также язычную секту [30, 55, 56] (рис. 2). Р. Poirier отмечал наличие “ganglions intra-linguaux” («внутриязычных узлов»), которые могут быть найдены при препарировании мышц корня языка [51]. По данным А. Most, медианные ЯЛУ представлены 1–2 мелкими ЛУ, которые расположены по ходу лимфатических сосудов языка и могут служить переходным элементом в оттоке лимфы на контралатеральную сторону [26]. С.М. Некрасов включил эту группу ЯЛУ (в количестве 1–2 узлов) в классификацию регионарных ЛУ шеи [43].

В работе Т. Katayama, проводившего анатомические изыскания лимфатической системы полости рта на эмбрионах, сообщалось, что частота нахождения данных узлов составляет 15,1 % [57]. Р.А. Курбская (1959) отмечает, что «центральные ЯЛУ включены в центральные лимфатические сосуды языка и располагаются между

двумя *mm. genioglossi* на их медиальных поверхностях» [46]. И.М. Айзенштейн и Р.И. Худайбердыев (1963) описывают наличие непостоянных, малого размера передних медиальных ЯЛУ, лежащих между подбородочно-язычными мышцами [27]. В «Атласе топографической анатомии» Ю.Л. Золотко (1964) сообщается, что в срединном клетчаточном пространстве дна полости рта иногда могут быть обнаружены ЛУ [58]. О.А. Машков (1968), исследовавший лимфатическую систему языка на материале 104 трупов и не подразделявший ЯЛУ по топографии, сообщил, что частота их выявления в мускулатуре корня языка составляет 8,6 %, и отнес данную группу к регионарным ЛУ языка [59]. По данным С.Д. Feind и соавт. (1972), центральные собирающие лимфатические сосуды языка могут прерываться **вставочными узелками** в сублингальной зоне [44]. Впрочем, некоторые авторы ставили под сомнение необходимость выделения ЯЛУ в качестве самостоятельной группы в связи с непостоянством их нахождения [24]. В исследовании S.G. Ananian и соавт. на трупном материале (средний возраст анатомического материала на момент смерти 76,3 года) данные узлы не были обнаружены, что авторы связывали с сенильной атрофией ЛУ, которая морфологически проявляется в виде фиброза и липоматоза их структурных элементов [38]. С.М. Tomblinson и соавт. (2017) провели ретроспективный анализ магнитно-резонансных томограмм пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи и среди 105 случаев выявили 1 (0,95 %) случай поражения медиальных ЯЛУ [4]. Метастазы в этих узлах в действительности являются достаточно редким наблюдением, значительно отягощающим прогноз, так как почти всегда связаны с двусторонним лимфогенным распространением [23, 25].

Латеральные язычные лимфатические узлы. Латеральные ЯЛУ располагаются сбоку от подбородочно-язычных и подбородочно-подъязычных мышц и в специальной литературе подразделяются на переднелатеральные



Рис. 2. Срединные (медианные) язычные лимфатические узлы

Fig. 2. Median (median) lingual lymph nodes

(лежащие вблизи подъязычной слюнной железы — параглангулярные ЯЛУ) (рис. 3) и ЯЛУ, лежащие у больших рожков подъязычной кости вдоль хода язычной артерии («para-hyoid» — дословно «околоподъязычные ЯЛУ») (рис. 4) [12, 14, 23, 28, 29]. В классических источниках данные о латеральных ЯЛУ представляют собой описания непостоянных по своему количеству и расположению маленького размера ЛУ, лежащих по ходу лимфатических сосудов языка до вступления последних в регионарные ЛУ глубокой шейной цепи и подчелюстного и подподбородочного треугольников [32–34]. По данным А. Most, боковая группа представ-

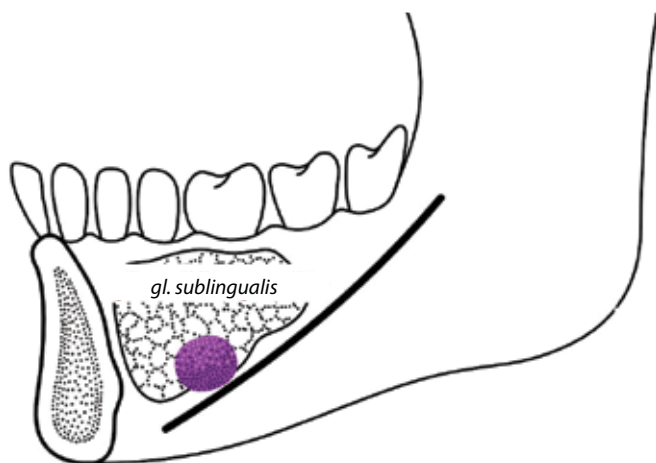


Рис. 3. Латеральные параглангулярные язычные лимфатические узлы, лежащие у подъязычной железы

Fig. 3. Lateral paraglandular lingual lymph nodes lying near the sublingual gland

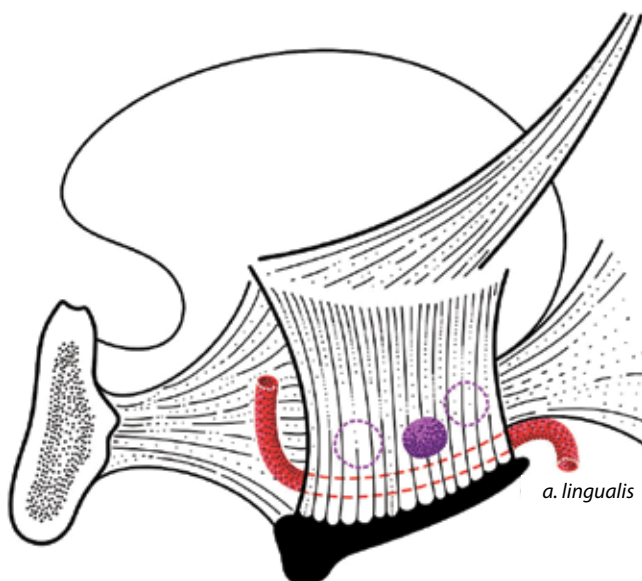


Рис. 4. Язычные лимфатические узлы, лежащие вдоль хода язычной артерии, глубже подъязычно-язычной мышцы

Fig. 4. Lingual lymph nodes lying along the course of the lingual artery, deeper than the sublingual muscle

лена несколькими небольшими ЛУ, которые находятся на латеральной поверхности подбородочно-язычной мышцы и могут быть обнаружены по ходу язычной артерии или у подъязычной слюнной железы [26]. В руководстве А. Раубера (1911) сообщается, что на поверхности языка имеется густая сеть лимфатических сосудов, выносящие стволы которой направлены вбок и кзади. Вместе с глубокими лимфатическими сосудами языка, сопровождающими вены, они погружаются в несколько *lymphoglandulae linguales*, которые лежат сбоку от корня языка [60]. F.P. Millard (1922) указывал на наличие непостоянных ЯЛУ, прилежащих к подъязычной слюнной железе [47]. Т. Katayama сообщил о том, что частота нахождения латеральных ЯЛУ составляет 30,2 % [57]. Н.А. Семейна (1949) задокументировала единичные случаи ЯЛУ, лежащие в направлении лимфооттока от центральных и латеральных отделов языка [61]. В диссертационной работе Р.А. Курбской отмечается, что ЯЛУ — «непостоянные единичные маленькие узелки, проходящие в направлении основных лимфатических сосудов языка. Их разделяют на центральные и боковые соответственно основным коллекторам языка, которые они сопровождают... Боковые ЯЛУ располагаются по ходу латеральных лимфатических сосудов языка и встречаются на наружной поверхности *m. genioglossus* или *m. hyoglossus* по пути основных стволов *a. и v. linguales*» [46]. И.М. Айзенштейн и Р.И. Худайбердыев сообщали, что боковые ЯЛУ располагаются в 2 участках, а именно вблизи подъязычной железы и вдоль язычной артерии [27]. В.Л. Темиров (1968) впервые, по нашим данным, отметил, что боковой ЯЛУ может участвовать в дренировании паренхимы подъязычной слюнной железы [62]. Несколько более подробно латеральные ЯЛУ описаны С.Р. Feind, который выделил ЯЛУ среди регионарных ЛУ головы и шеи [44]. S.G. Ananian и соавт. обнаружили боковые ЯЛУ у 5 (23,8 %) из 21 исследованного трупа, при этом у 1 из них наблюдались 3 унилатерально расположенных ЯЛУ: 2 параглангулярных и 1 «околоподъязычный» ЯЛУ. Таким образом, обобщенная частота ЯЛУ составила 33,3 % (7 ЯЛУ на 21 макропрепарат), а частота выявления параглангулярных и околоподъязычных ЯЛУ — 14,3 и 19,0 % соответственно.

Принимая во внимание расположение (в пределах промежуточного парного клетчаточного пространства дна полости рта, глубже подъязычно-язычной мышцы), а также во избежание путаницы при описании околоподъязычных ЯЛУ рационально, по нашему мнению, применять термин «промежуточный» (лат. “intermedius”, англ. “intermediate”). Подобное обозначение анатомически обосновано и уже было использовано [30].

Наименьшие разногласия в плане обозначения вызывают ЯЛУ, расположенные вблизи подъязычной слюнной железы. В подавляющем количестве доступных источников они именуются «латеральными ЯЛУ».

Уточняющий термин “paraglandular” («околожелезистый»), сформированный по аналогии с принятым подразделением подчелюстных узлов, может быть использован в номенклатуре данной подгруппы, не вызывая непонимания между специалистами [30, 38, 63].

В сообщениях М. Suzuki и соавт. (2016), М. Suzuki и К. Eguchi предложено разделение ЯЛУ на следующие подгруппы: медианную, переднюю латеральную, заднюю латеральную и околоподъязычную (parahyoid) [28, 29]. М. Ando и соавт. (2009; 2010) ранее дали подробную характеристику метастатического поражения ЯЛУ, лежащих вдоль язычной артерии, и применили определение «латеральные околоподъязычные ЯЛУ» (“lateral parahyoid lingual lymph nodes”) [12]. В свою очередь, М. Suzuki и К. Eguchi используют термин “lateral” применительно к ЛУ, который «локализуется латеральнее подъязычно-язычной мышцы позади поднижнечелюстной слюнной железы» [29] (рис. 5). L.J. DiNardo (1998) в исследовании лимфатического аппарата подчелюстной области описал глубокий подчелюстной узел (“the deep submandibular node”), хотя и не обнаружил его на собственном анатомическом материале (рис. 5). В его работе приводятся следующие данные: «шестая группа подчелюстных узлов, редко упоминаемых, но по опыту автора имеющих значение, будут обозначаться **глубокими подчелюстными узлами (deep submandibular nodes)**... локализация которых на глубокой поверхности подчелюстной железы получила размытые анатомические описания». Отмечались характерные для этих узлов маленький размер и непостоянная локализация: «они расположены по всей площади, прикрытой глубокой поверхностью подчелюстной слюнной железы (“located anywhere along the undersurface of submandibular gland”), но поверхностнее челюстно-подъязычной мышцы или заднего края подъязычно-

язычной мышцы. Они могут быть найдены вплоть до уровня прикрепления челюстно-подъязычной мышцы к нижней челюсти» [31].

Помимо этой группы, в обсуждаемом сообщении приводятся краткие данные об «интракапсулярном» подчелюстном узле — “intacapsular submandibular lymph node” — и упоминается о неоднозначных описаниях, приведенных в нескольких старых источниках [39, 41]. Немецкий анатом Р. Bartels ссылается на труды предшественников, которые сообщали об узлах, «покрытых капсулой подчелюстной слюнной железы или расположенных в толще нее». Он делится подробностями наблюдения редкого случая окрашивания ЛУ после инъекции красящего препарата в передний отдел языка. Описывается узел у заднемедиального края подчелюстной слюнной железы (заклученный в толщу капсулы железы), но отделенный от паренхимы кровеносным сосудом. При этом не было обнаружено прямого лимфососудистого соединения между зоной инъекции и данным узлом, который, вероятно, наполнился красителем ретроградным лимфооттоком от окрашенных узлов подчелюстного треугольника. Для наименования данного узла автор использует термин “lymphoglandula parasubmaxillaris” («лимфатическая железа, лежащая около подчелюстной слюнной железы», по BNA — *gl. submaxillaris*), который позднее заменяет на термин “mandibularis” (используется автором также для обозначения подчелюстной слюнной железы и групп ЛУ). В классификацию регионарных ЛУ языка, помимо ЯЛУ (*lgl. linguales*), Р. Bartels включает “die der Unterkieferspeicheldrüse angehorigen *lgl. paramandibulares*” («принадлежащие поднижнечелюстной слюнной железе *lgl. paramandibulares*») [35, 41, 42].

D.M. Blair (1929) в публикации “The deep submaxillary glands” обобщил имевшиеся анатомические свидетельства и привел детали собственного наблюдения. По мнению автора, нет значимой причины для отделения этих глубоких узлов от более постоянных и поверхностнее лежащих подчелюстных узлов. Проводя аналогию с околоушной железой и связанными с ней ЛУ, D.M. Blair полагает, что «все лимфатические узлы, регионарно ассоциированные с подчелюстной железой, могут быть обозначены как подчелюстные. Основные узлы этой группы обнаруживаются всегда и располагаются под глубокой фасцией, кнаружи от капсулы подчелюстной железы. Меньшие по размеру узлы залегают глубже этой группы и обнаруживаются в толще капсулы или покрыты капсулой слюнной железы» [36, 37].

М. Suzuki и К. Eguchi сообщают «о первом случае метастаза в латеральный ЯЛУ, расположенный позади (“behind”) подчелюстной слюнной железы». Отмечается, что дистальнее подъязычной железы лимфатические сосуды, идущие от язычных краев, спускаются в 2 направлениях: вдоль хода язычной артерии, медиальнее подъязычно-язычной мышцы и вдоль хода XII нерва

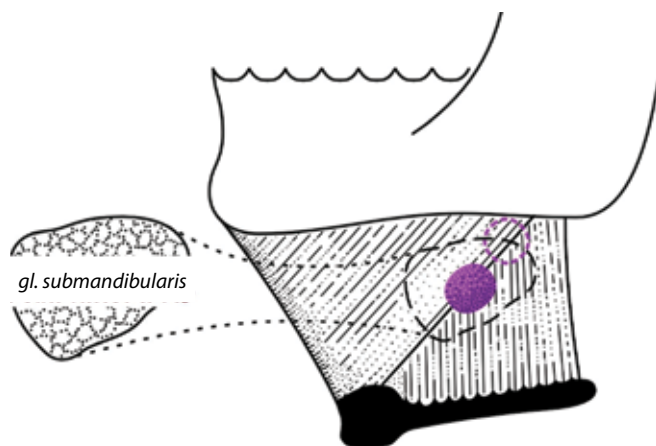


Рис. 5. Глубокий подчелюстной узел (parasubmandibular) у заднего края челюстно-подъязычной мышцы

Fig. 5. Deep submandibular node (parasubmandibular) at the posterior edge of the maxillofacial muscle

латеральное подъязычно-язычной мышцы. Поэтому узел, лежащий на 2-м пути лимфооттока, покрыт, как и подъязычный нерв, глубокой пластинкой собственной фасции шеи, за счет чего отделен от содержимого подчелюстного пространства [29]. С.М. Некрасов включил в классификацию регионарных ЛУ отдельно «подъязычные» (срединные и латеральные) ЛУ и отдельно — *lgl. paramandibulares*, расположенные «внутри *gl. submaxillaris*». В его монографии приводятся следующие сведения: «На трупе № 31 с обеих сторон и на трупе № 3 справа мы нашли по одному узелку величиной с ячменное зерно в области заднего конца большого рожка подъязычной кости, на подъязычном нерве в том месте, где нерв уходит под заднее брюшко двубрюшной мышцы. Эти последние узелки, по-видимому, следует считать за **опустившиеся боковые подъязычные узлы**. Они интересны в том отношении, что составляют как бы переход от подъязычных узлов к узлам сонного треугольника». При описании *lgl. paramandibulares* указывается: «на трупе № 3 слева мы нашли один такой узелок. Величиной с горошину, он располагался на латеральной поверхности наружной челюстной артерии вблизи места отхождения от нее восходящей небной артерии, причем подчелюстная слюнная железа своим задненижним полюсом охватывала этот узелок так же, как и наружную челюстную артерию» [43].

Основываясь на данных классических источников, мы также учитываем накопленный к настоящему времени весомый научный материал, который свидетельствует о весьма невысокой частоте нахождения ЛУ в паренхиме подчелюстной слюнной железы, и еще бо-

лее низкой частоте лимфогенных поражений железы при раке полости рта [31, 64]. Исходя из этого, затруднительно с достоверностью установить, насколько выделяемые М. Suzuki и К. Eguchi латеральные ЯЛУ тождественны *lgl. paramandibulares* [29]. Некоторую ясность вносит информация, содержащаяся в трудах предшественников Н. Rouviere (Poirier, Charpy, 1902): «эти узелки могут находиться как под подъязычной, так и под подчелюстной железами в передней или задней частях треугольника, ограниченного брюшками двубрюшной мышцы. Их можно называть латеральными ЯЛУ» [39, 51]. Таким образом, ключом к устранению описанных несоответствий может служить терминологическое разделение подгрупп **латеральных ЯЛУ**, для чего необходимо проведение дальнейших анатомических и клинико-морфологических исследований.

Заключение

Ввиду отсутствия сообщений по данной проблеме в современных отечественных изданиях, нами приведена характеристика накопленного международного опыта по изучению клинического проявления и прогностической ценности поражения регионарных ЯЛУ. Также уточнена анатомическая терминология ЯЛУ, обговорены противоречивые аспекты в обозначении подгрупп данных ЛУ. Разработка и внедрение унифицированной анатомо-топографической классификации ЯЛУ, которая не вызывала бы затруднений при использовании, являются важными условиями повышения эффективности диагностики и результатов лечения рака языка.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Waldeyer A. Anatomie des Menschen. II. Teil unter Mitarbeit von U. Schröder. Berlin, Walter de Gruyter, 1965. P. 178.
2. Шалина Т.И., Петрова Л.А. Лимфатическая и иммунная системы: учеб. пособие. Иркутск, 2012. 11 с. [Shalina T.I., Petrova L.A. Lymphatic and Immune systems: study guide. Irkutsk, 2012. 11 p. (In Russ.)].
3. Обухова Л.А. Частная анатомия лимфатической системы: учеб. пособие. Новосибирск, 2020. 10 с. [Obukhova L.A. Special anatomy of Lymphatics: study guide. Novosibirsk, 2020. 10 p. (In Russ.)].
4. Tomblinson C.M., Nagel T.H., Hu L.S. et al. Median lingual lymph nodes: prevalence on imaging and potential implications for oral cavity cancer staging. J Comput Assist Tomogr 2017;41:528–34. DOI: 10.1097/RCT0000000000000568.
5. Küttner H. Über die Lymphgefäße und Lymphdrüsen der Zunge mit Beziehung auf die Verbreitung des Zungencarcinomas. Beitr Klin Chir 1897;21:732. [Küttner H. About the role of lymphatic vessels and nodes of the tongue in the spread of carcinoma of the tongue. Beitr Clin Chir 1897;21:732. (In Germ.)].
6. Ozeki S., Tashiro H., Okamoto M. et al. Metastasis to lingual lymph node in carcinoma of the tongue. J Maxillofac Surg 1985;13(6):277–81. DOI: 10.1016/s0301-0503(85)80064-3.
7. Omura K., Takemiya S., Shimada F. et al. Lingual lymph node metastasis from tongue cancer. Jpn J Head Neck Cancer 1994;20:50–6. (In Japan.). DOI: 10.5981/jjhnc1974.20.50.
8. Kitada H., Harada S., Ishikawa M. et al. A case of metastasis to the lateral lingual lymph nodes in a patient with carcinoma of the tongue detected preoperatively. Jpn J Oral Maxillofac Surg 1999;45:620–2. DOI: 10.5794/jjoms.45.620.
9. Ohno Y., Tei K., Kashiwazaki H. et al. A case of metastasis to the lateral lingual lymph nodes in a patient with a preoperative diagnosis of carcinoma of the tongue. Jpn J Oral Maxillofac Surg 2002;48:359–62. DOI: 10.5794/jjoms.48.359.
10. Dutton J.M., Graham S.M., Hoffman H.T. Metastatic cancer to the floor of the mouth: the lingual lymph nodes. Head Neck 2002;24(4):401–5. DOI: 10.1002/hed.10026.
11. Ando M., Asai M., Ono T. et al. Metastases to the lingual nodes in tongue cancer: a pitfall in a conventional neck dissection. Auris Nasus Larynx 2010;37(3):386–9. DOI: 10.1016/j.anl.2009.10.001.
12. Ando M., Asai M., Asakage T. et al. metastatic neck disease beyond the limits of a neck dissection: attention to the “para-hyoid” area in T1/2 oral tongue cancer. Jpn J Clin Oncol 2009;39(4):231–6. DOI: 10.1093/jcco/hyp001.
13. Hoshina Y., Hayashi T., Shingaki S. et al. Imaging features of in-transit lymph node

- metastases in patients with tongue carcinoma. *J Jpn Soc Oral Oncol* 2010;22:25–36. DOI: 10.58.43/jso.22.25.
14. Calabrese L., Bruschini R., Giugliano G. et al. Compartmental tongue surgery: Long term oncologic results in the treatment of tongue cancer. *Oral Oncol* 2011;47(3):174–9. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2010.12.006.
15. Abe M., Murakami G., Noguchi M. Afferent and efferent lymph-collecting vessels of the submandibular nodes with special reference to the lymphatic route passing through the mylohyoid muscle. *Head Neck* 2003;25(1):59–66. DOI: 10.1002/hed.10188.
16. Шеломенцев Ю.А. Морфологическое обоснование некоторых принципов абластики при оперативном удалении раковых опухолей языка. Материалы пленума 26–27 сентября 1974 года, г. Краснодар. М., 1974. С. 72–74. [Shelomentzev Yu.A. Morphological substantiation of some principles of ablative surgery during surgical removal of malignant tumors of the tongue. Materials of the plenary session on September 26–27, 1974, Krasnodar. Moscow, 1974. Pp. 72–4. (In Russ.)].
17. Шеломенцев Ю.А., Сушенцов А.А. К вопросу об отношении лимфатических капилляров и сосудов к сосочкам слизистой оболочки языка человека. Вестник хирургии им. И.И. Грекова 1975;5(114):71–4. [Shelomentzev Yu.A., Sushentsov A.A. On the question of the relationship of lymphatic capillaries and vessels to the papillae of the mucous membrane of the human tongue. *Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova* = *Bulletin of Surgery named after I.I. Grekov* 1975;5(114):71–4. (In Russ.)].
18. Дунаевский В.А., Шеломенцев Ю.А. Предопухолевые заболевания и злокачественные опухоли слизистых оболочек полости рта. Л.: Медицина, 1986. 184 с. [Dunaevskiy V.A., Shelomentzev Yu.A. Precancerous diseases and malignant tumours of the mouth. Leningrad: Medicina, 1986. 184 p. (In Russ.)].
19. Jia J., Jia M.Q., Zou X.H. Lingual lymph nodes in patients with squamous cell carcinoma of the tongue and the floor of the mouth. *Head Neck* 2018;40(11):2383–8. DOI: 10.1002/hed.25340.
20. Fang Q., Li P., Qi J. et al. Value of lingual lymph node metastasis in patients with squamous cell carcinoma of the tongue. *Laryngoscope* 2019;129(11):2527–30. DOI: 10.1002/lary.27927.
21. Kikuchi M., Harada H., Asato R. et al. Lingual lymph node metastases as a prognostic factor in oral squamous cell carcinoma – a retrospective multicenter study. *Medicina* 2021;57(4):374. DOI: 10.3390/medicina57040374.
22. Kuroshima T., Onozato Y., Oikawa Y. et al. Prognostic impact of lingual lymph node metastasis in patients with squamous cell carcinoma of the tongue: a retrospective study. *Sci Rep* 2021;11:20535. DOI: 10.1038/s41598-021-99925-2.
23. Eguchi K., Kawai S., Mukai M. et al. Medial lingual lymph node metastasis in carcinoma of the tongue. *Auris Nasus Larynx* 2020;47(1):158–62. DOI: 10.1016/j.anl.2019.03.003.
24. Som P.M. Lymph nodes of the neck. *Radiology* 1987;165(3):593–600. DOI: 10.1148/radiology.165.3.3317494.
25. Woolgar J.A. Histological distribution of cervical lymph node metastases from intraoral/oropharyngeal squamous cell carcinomas. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1999;37(3):175–80. DOI: 10.1054/bjom.1999.0036.
26. Most A. Die Topographie des Lymphgefäßapparates des Kopfes und des Halses in ihrer Bedeutung für die Chirurgie. Berlin: Hirschwald, 1906. Pp. 28–29, 104–108.
27. Айзенштейн И.М., Худайбердыев Р.И. Хирургическая анатомия челюстно-лицевой области и шеи: учеб. пособие. Ташкент: Медгиз УзССР, 1963. 94 с. [Aizenshtein I.M., Khudaiberdiyev R.I. Surgical anatomy of maxillofacial region and neck: study guide. Tashkent: Medgiz UsSSR, 1963. 94 p. (In Russ.)].
28. Suzuki M., Eguchi K., Ida S. Lateral lingual lymph node metastasis in tongue cancer and the clinical classification of lingual lymph nodes. *J Jpn Soc Head Neck Surg* 2016;26:71–8. (In Japan.). DOI: 10.5106/jjshns.26.71.
29. Suzuki M., Eguchi K. Metastasis to the lateral lingual lymph node located behind the submandibular gland: a case of squamous cell carcinoma of the tongue. *Clin case Rep* 2021;9(3):1763–6. DOI: 10.1002/ccr3.3898.
30. Abou-Foul A.K. Surgical anatomy of the lymphatic drainage of the salivary glands: a systematic review. *J Laryngol Otol* 2020;1–7. DOI: 10.1017/S0022215120002054.
31. DiNardo L.J. Lymphatics of the submandibular space: an anatomic, clinical, and pathologic study with applications to floor-of-mouth carcinoma. *Laryngoscope* 1998;108(2):206–14. DOI: 10.1097/00005537-199802000-00009.
32. Henle J. *Handbuch der systematischen Anatomie des Menschen*. Braunschweig, Druck und verlag von Friedrich Vieweg und Sohn, 1868. P. 427.
33. McClellan G. Regional anatomy and its relation medicine and surgery. Vol. 1. Philadelphia: JB Lippincott Company, 1894. P. 170.
34. Ellis G.V. Ellis's demonstrations of anatomy: being a guide to the knowledge of the human body by dissection. 12th edn., ed. by Chr. Addison. New York: W. Wood, 1906. P. 688.
35. Kopsch Fr. *Nomina Anatomica*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1957. Pp. 62–63.
36. Blair D.M. The deep submaxillary lymph glands. *Br Med J*, 1929;1(3557):441–2. DOI: 10.1136/bmj.1.3557.441.
37. Курдюхов Н.А. Отводящие лимфатические сосуды слюнных желез человека. В кн.: Сборник оригинальных работ по анатомии лимфатической системы. Под ред. проф. Ф.А. Волынского. Воронеж, 1937. С. 105. [Kurdukhov N.A. The draining lymphatic vessels of the human salivary glands. In: Collection of original works on the anatomy of the lymphatic system. Ed. by prof. F.A. Volynsky. Voronezh, 1937. 105. p. (In Russ.)].
38. Ananian S.G., Gvetadze S.R., Ilkaev K.D. Anatomic-histologic study of the floor of the mouth: the lingual lymph nodes. *Jpn J Clin Oncol* 2015;45(6):547–54. DOI: 10.1093/jjco/hyv029.
39. Rouviere H. Anatomy of the human lymphatic system. Michigan, Ann Arbor: Edwards Brother Inc, 1938.
40. Rouviere H., Delmas A. *Anatomie Humaine*. Tome 1. Paris: Masson, 1985. P. 557.
41. Bartels P. Zum Verständnis der Verbreitungsmöglichkeiten der Zungenkrebses. *Anat Anz* 1907;31(13):330–4. [Bartels P. For understanding ways of spread of the tongue cancer. *Anat Anz* 1907;31(13):330–4. (In Germ.)].
42. Bartels P. Das Lymphgefäßsystem. *Handbuch der Anatomie des Menschen*. Jena: Verlag von Gustav Fisher, 1909. [Bartels P. The lymphatic system. Textbook of human's anatomy. Jena: Gustav Fisher's Publishing, 1909. (In Germ.)].
43. Некрасов С.М. Лимфатические узлы шеи и головы. Смоленск, 1938. С. 106–107. [Nekrasov S.M. Lymphatic nodes and vessels of the head and neck. Smolensk, 1938. Pp. 106–107. (In Russ.)].
44. Haagen C.D., Feind C.R. et al. Lymphatics in cancer. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1972. Pp. 67–73.
45. Poirier P., Charpy A. *Traite D'Anatomie Humaine*. Etude speciale des lymphatiques des differentes parties du corps. Paris: Masson et C^{ie}, Editeurs, 1902. P. 1294.
46. Курбская Р.А. Направления и слияния лимфатических сосудов некоторых органов головы и шеи: Дис. ... канд. мед. наук. Л., 1960. 367 с. [Kurbskaya R.A. Directions and fusion of lymphatic vessels of some organs of the head and neck: Doctoral dissertation. Leningrad, 1960. 367 p. (In Russ.)].
47. Millard F.P. Applied anatomy of the lymphatics. Ed. by A.G. Walmsley. Kirksville, Missouri: The Journal Printing Company, 1922. P. 49.
48. Иосифов И.М. Лимфатическая система человека: учеб. пособие. М.: Томск, 1914. С. 73–74. [Iosifov I.M. Human's lymphatic system: study guide. M.: Tomsk, 1914. Pp. 73–74. (In Russ.)].
49. Terminologia Anatomica. Международная анатомическая терминология. Под ред. Л.Л. Колесникова. Москва:

- Медицина, 2003. [Terminologia Anatomica. International anatomical terminology. Ed. by L.L. Kolesnikov. Moscow: Medicine, 2003. (In Russ.)].
50. Андрушин Ю.Н., Выренков Ю.Е. Лимфатическая система головы и шеи: учеб. пособие. М., 1967. 17 с. [Andrushin Yu.N., Virenkov Yu.E. Lymphatic system of the head and neck: study guide. Moscow, 1967. 17 p. (In Russ.)].
 51. Delamere G., Poirier P., Cuneo B. The lymphatics. Special study of the lymphatics in different parts of the body. Westminster: Archibald Constable & Co Ltd., 1903. Pp. 275–276.
 52. Stähr H. Über den Lymphapparat des äußeren Ohres. Anat Anz 1899;15(21):381–7. [Stähr H. About lymphatic system of the external ear. Anat Anz 1899;15(21):381–7 (In Germ.)].
 53. Billings J.S. The National Medical Dictionary: English, French, Italian and Latin technical terms used in medicine and the collateral sciences, and a series of tables of useful data. Vol. 2. K to Z. Philadelphia: Lea Brothers&Co, 1890. P. 500.
 54. Stöhr Ph. Lehrbuch der Histologie. Jena: Verlag von Gustav Fischer, 1922. Pp. 188–193. [Shtöhr Ph. Textbook of histology. Jena: Gustav Fischer Publishing, 1922. Pp. 188–193. (In Germ.)].
 55. Robinson A. Cunningham's text-book of anatomy. 5th edn. New York: William Wood and Company, 1918. Pp. 999–1006.
 56. Фениш Х. Карманный атлас анатомии человека. Минск: Высшая школа, 1998. 256 с. [Feneish H. Pocket atlas of Human Anatomy. Minsk: The Highest School, 1998. 256 p. (In Russ.)].
 57. Katayama T. Anatomical study of the lymphatic system of the mouth. J Nippon Dent Assoc 1943;30:647–77.
 58. Золотко Ю.Л. Атлас топографической анатомии человека. Ч. 1. Голова и шея. М.: Медицина, 1964. 155 с. [Zolotko Yu.L. Atlas of regional human anatomy. Vol. 1. The Head and Neck. Moscow: Medicine Publishing, 1964. 155 p. (In Russ.)].
 59. Машков О.А. Анатомия и топография лимфатических сосудов и регионарных лимфатических узлов языка взрослого человека: Дис. ... канд. мед. наук. Москва, 1968. 10 с. [Mashkov O.A. Anatomy and topography of lymphatic vessels and regional lymph nodes of the human's tongue: Doctoral dissertation. Moscow, 1968. 10 p. (In Russ.)].
 60. Раубер А. Руководство по анатомии человека. Санкт-Петербург: издание К.Л. Риккера, 1911. 490 с. [Raubert A. Human Anatomy Guide. Saint Petersburg: K.L. Rikker publishing, 1911. 490 p. (In Russ.)].
 61. Семейна Н.А. Пути оттока лимфы от щитовидной железы и языка у человека: Дис. ... канд. мед. наук. Иваново, 1949. 298 с. [Semeina N.A. Ways of lymphatic outflow from thyroid gland and tongue in human: Doctoral dissertation. Ivanovo, 1949. 298 p. (In Russ.)].
 62. Темиров В.Л. Отводящие лимфатические сосуды околоушной, подчелюстной и подъязычной слюнных желез и их связь с коллекторными лимфатическими сосудами и венозной системой: Дис. ... канд. мед. наук. Махачкала, 1968. 103 с. [Temirov V.L. Draining lymphatic vessels of the parotid, submandibular and sublingual salivary glands and their relationship with the collector lymphatic vessels and the venous system: Doctoral dissertation. Makhachkala, 1968. 103 p. (In Russ.)].
 63. Hoffman G.R., Eisenberg R.L. Sublingual compartment resection for the management of squamous cell carcinoma of the oral tongue and floor of mouth. J Head Neck Surg 2020;2(1):83–91. DOI: 10.36959/605/545.
 64. Fives C., Feeley L., Sadadcharam M. et al. Incidence of intraglandular lymph nodes within submandibular gland, and involvement by floor of mouth cancer. Eur Arch Otorhinolaryngol 2017;274(1):461–6. DOI: 10.1007/s00405-016-4205-0.

Благодарность. Авторы выражают благодарность Александру Гаприндашвили за разработку иллюстраций.

Acknowledgment. The authors would like to thank Alexander Gaprindashvili for the artwork development.

Вклад авторов

Ш.Р. Гветадзе: разработка концепции исследования, поиск, перевод и анализ литературы по теме статьи, написание текста статьи, научное редактирование статьи;

Е.А. Рощина: разработка концепции исследования, обзор и перевод литературы по теме статьи;

А.М. Мудунов, Ц. Сунь: разработка концепции исследования, научное редактирование статьи;

А.И. Карселадзе, М. Лю, С. Ян: научное редактирование статьи;

Н.Н. Айзикова: поиск литературы по теме статьи;

К.Д. Ильяев: литературное и научное редактирование статьи.

Author's contribution

S.R. Gvetadze: development of the research concept, search, translation and analysis of literature on the topic of the article, article writing, scientific editing of the article;

E.A. Roshchina: development of the research concept, review and translation of literature on the topic of the article;

A.M. Mudunov, J. Sun: development of the research concept, scientific editing of the article;

A.I. Karseladze, M. Lu, X. Yang: scientific editing of the article;

N.N. Ayzikova: search for literature on the topic of the article;

K.D. Ilkaev: language and scientific editing of the article.

ORCID авторов/ ORCID of authors

Ш.Р. Гветадзе / S.R. Gvetadze: <https://orcid.org/0000-0003-3806-9022>

Е.А. Рощина / E.A. Roshchina: <https://orcid.org/0000-0003-0452-9430>

К.Д. Ильяев / K.D. Ilkaev: <https://orcid.org/0000-0002-6225-663X>

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 18.11.2021. **Принята к публикации:** 14.12.2021.

Article submitted: 18.11.2021. **Accepted for publication:** 14.12.2021.

DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-4-97-109



Дерматологические нежелательные явления ингибиторов рецептора эпидермального фактора роста: современный взгляд на междисциплинарную проблему

А.С. Полонская^{1,2}, Е.А. Шатохина^{1,2}, Л.С. Круглова¹

¹ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации; Россия, 121359 Москва, ул. Маршала Тимошенко, 19, стр. 1а;

²ФГБУ «Медицинский научно-образовательный центр Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова»; Россия, 119192 Москва, Ломоносовский пр-т, 27, корп. 10

Контакты: Александра Сергеевна Полонская dr.polonskaia@gmail.com

При использовании ингибиторов рецептора эпидермального фактора роста (epidermal growth factor receptor, EGFR) часто развиваются класс-специфические побочные эффекты в виде дерматологических нежелательных явлений. Сопроводительное лечение снижает тяжесть этих явлений и минимизирует необходимость деэскалации дозы/отмены противоопухолевого препарата, повышает приверженность пациентов проводимой противоопухолевой терапии и их качество жизни. Тесное междисциплинарное сотрудничество врачей-онкологов и дерматовенерологов является ключом к успешному ведению больных, получающих ингибиторы EGFR. В данной статье освещаются современные представления о классификации, патогенезе и клинической картине дерматологических нежелательных явлений при использовании ингибиторов EGFR, а также рассказывается об актуальных и перспективных методах профилактического и сопроводительного лечения данных явлений.

Ключевые слова: дерматологические нежелательные явления, таргетная противоопухолевая терапия, акнеподобная сыпь, паронихии, поддерживающая терапия, ингибиторы рецептора эпидермального фактора роста

Для цитирования: Полонская А.С., Шатохина Е.А., Круглова Л.С. Дерматологические нежелательные явления ингибиторов рецептора эпидермального фактора роста: современный взгляд на междисциплинарную проблему. Опухоли головы и шеи 2021;11(4):97–109. DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-4-97-109.

Dermatologic adverse events associated with epidermal growth factor receptor inhibitors: current concepts of interdisciplinary problem

A.S. Polonskaia^{1,2}, E.A. Shatokhina^{1,2}, L.S. Kruglova¹

¹Central State Medical Academy of the Presidential Administration of the Russian Federation; Bld. 1a, 19 Marshala Timoshenko St., Moscow 121359, Russia;

²Medical Scientific and Educational Center of M.V. Lomonosov Moscow State University; Bld. 10, 27 Lomonosovsky Prospekt, Moscow 119192, Russia

Contacts: Alexandra Sergeevna Polonskaia dr.polonskaia@gmail.com

Epidermal growth factor receptor inhibitors (EGFR) have a high rate of class-specific dermatologic adverse events. Supportive treatment of dermatologic adverse events decreases their severity, minimizes the need for dose de-escalation/discontinuation of targeted therapy, improves commitment to anticancer treatment and patient's quality of life. Close interdisciplinary cooperation between oncologists and dermatologists is a key to the successful management of patients treated with EGFR. This article highlights current approaches to classification, concepts of pathogenesis and clinical course of EGFR-associated dermatologic adverse events, current and promising prophylactic and therapeutic strategies to manage these adverse events.

Key words: dermatologic adverse events, targeted cancer therapy, acneiform rash, paronychia, supportive care, epidermal growth factor receptor inhibitors

For citation: Polonskaia A.S., Shatokhina E.A., Kruglova L.S. Dermatologic adverse events associated with epidermal growth factor receptor inhibitors: current concepts of interdisciplinary problem. *Opuholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2021;11(4):97–109. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-4-97-109.

Введение

По данным Международного агентства по изучению рака (International agency for research in cancer, IARC) Всемирной организации здравоохранения, отмечается стабильный рост заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗНО) и смертности от них. Так, в 2020 г. эти показатели составили более 19 млн и почти 10 млн случаев соответственно [1, 2]. Безусловно, профилактика и разработка эффективных методов лечения ЗНО являются приоритетными задачами медицины, что объясняет динамичное развитие онкологии и появление новых противоопухолевых препаратов. Таргетная противоопухолевая терапия оказывает избирательное действие на сигнальные пути, играющие ключевые роли в жизнедеятельности опухолевых клеток, угнетая их рост, размножение и распространение.

К одной из основных групп таргетных противоопухолевых препаратов относятся ингибиторы рецептора эпидермального фактора роста (epidermal growth factor receptor, EGFR) [3]. Для них характерна высокая частота развития класс-специфических побочных эффектов в виде дерматологических нежелательных явлений (дНЯ) [4–6]. Локализация высыпаний на эстетически значимых участках кожи, таких как волосистая часть головы, лицо, зона декольте, кисти, вызывает у пациентов психологический дискомфорт. Важно отметить, что дНЯ сопровождаются субъективными симптомами: зудом, жжением и покалыванием (при акнеподобной сыпи), болезненностью (при паронихиях). S.L. Voone и соавт. провели ретроспективный опрос медицинского персонала онкологических клиник (врачей-онкологов, медицинских сестер, фармакологов), который показал, что многие пациенты с дНЯ предъявляли жалобы на такие симптомы, как боль и жжение, а 32 % опрошенных специалистов назначали обезболивающие препараты для купирования болевого синдрома [7]. A.C. Rosen и соавт. провели сравнительный анализ влияния дНЯ на качество жизни онкологических пациентов. Было установлено, что таргетная противоопухолевая терапия ассоциирована с широким спектром дНЯ, которые оказывали гораздо более выраженное отрицательное влияние на качество жизни онкологических пациентов, чем дНЯ, возникающие при приеме химиотерапевтических препаратов [8]. Исследование E.A. Шатохиной и соавт. продемонстрировало, что среднее значение дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ, DLQI) у пациентов с акнепо-

добной сыпью до начала сопроводительного лечения составило более 25 баллов, т.е. кожный процесс оказывал чрезвычайно сильное воздействие на качество жизни пациентов [9]. В то же время была установлена взаимосвязь возникновения акнеподобной сыпи и выраженности противоопухолевого эффекта. Метаанализ F. Petrelli и соавт., включивший 24 исследования (3312 пациентов), посвященных анализу применения эрлотиниба и гефитиниба при немелкоклеточном раке легкого, показал, что у пациентов с акнеподобной сыпью отмечались уменьшение прогрессирования основного заболевания и более низкий риск смертельного исхода, чем у пациентов без высыпаний [10]. Полученные результаты позволили предположить, что акнеподобная сыпь может служить суррогатным маркером эффективности проводимого противоопухолевого лечения ингибиторами EGFR [11]. Это подчеркивает важность профилактического и сопроводительного лечения дНЯ на фоне использования ингибиторов EGFR.

Классификация дерматологических нежелательных явлений ингибиторов рецептора эпидермального фактора роста

В зависимости от клинических проявлений выделяют следующие класс-специфические дНЯ ингибиторов EGFR: поражение сально-волосяного фолликула, изменение кожного барьера, поражение придатков кожи. По времени развития выделяют ранние, промежуточные и поздние дНЯ [6] (табл. 1).

Патогенез дерматологических нежелательных явлений ингибиторов рецептора эпидермального фактора роста

Активация рецептора EGFR и его сигнальных путей играет важную роль в физиологии эпидермиса и придатков кожи, необходима для нормального течения пролиферации, дифференцировки и миграции кератиноцитов [12]. Рецепторы эпидермального фактора роста EGFR обнаруживаются в первую очередь на поверхности пролиферирующих кератиноцитов базального и шиповатого слоев эпидермиса, а также в кератиноциях эпонихия, в области наружного корневого влагалища волоса, клетках сальных желез, мышечных клетках сосудов кожи мелкого калибра и протоках эккринных потовых желез [13, 14]. В здоровой коже EGFR стимулирует рост эпидермиса, ингибирует процессы дифференцировки, способствует ускорению

Таблица 1. Классификация дерматологических нежелательных явлений ингибиторов рецептора эпидермального фактора роста

Table 1. Classification of epidermal growth factor receptor inhibitors dermatologic adverse events

Критерий Criteria	Вид дерматологических нежелательных явлений Type of dermatologic adverse events	Дерматологические нежелательные явления Dermatologic adverse events
Время возникновения Time of occurrence	Ранние (возникают в течение 1-го месяца лечения) Early (occur during the first month of treatment)	Акнеподобная сыпь Acneiform rash
	Промежуточные (возникают в течение 1–3 мес от начала лечения) Intermediate (occur within 1–3 months of treatment)	Ксероз, трещины, зуд, паронихии Xerosis, fissures, pruritus, paronychia
	Поздние (возникают в течение 2 мес и более от начала лечения) Late (occur within 2 or more months of treatment)	Пиогенная гранулема, гипертрихоз, трихомегалия Pyogenic granuloma, hypertrichosis, trichomegaly
Клинические проявления Clinical presentation	Поражение сально-волосяного фолликула Lesions associated with pilo-sebaceous follicle	Акнеподобная сыпь Acneiform rash
	Изменение кожного барьера Skin barrier alteration	Ксероз, трещины, зуд Xerosis, fissures, pruritus
	Поражения кожных придатков Skin appendages lesions	Паронихия, пиогенная гранулема, гипертрихоз, трихомегалия Paronychia, pyogenic granuloma, hypertrichosis, trichomegaly

процессов регенерации, стимулирует миграцию кератиноцитов (α_2 -интегрин) и вазоконстрикцию [12].

Акнеподобная сыпь (папулопустулезная экзантема). Ингибирование EGFR-зависимых сигнальных путей в базальных и супрабазальных кератиноцитах приводит к нарушению процессов дифференцировки и миграции эпидермальных клеток: происходит замедление пролиферации, индуцируется апоптоз кератиноцитов [5]. Повышается уровень провоспалительных цитокинов и хемокинов в коже (интерлейкина 1, фактора некроза опухоли α , CCL2, CCL5, CCL18, CCL3, CCL27, и CXCL14) [12, 15, 16]. В результате выброса цитокинов в асептических условиях формируется воспалительный инфильтрат, состоящий из Т-лимфоцитов, клеток Лангерганса, макрофагов, тучных клеток и гранулоцитов, который клинически соответствует пустулезным акнеподобным высыпаниям. Дополнительным звеном в патогенезе акнеподобной сыпи, вероятно, является фолликулярный кератоз, формирующийся на фоне нарушения роста и дифференцировки кератиноцитов. Обструкция волосяного фолликула и его разрушение сопровождаются активным притоком нейтрофилов в травмированную зону [12, 17–19]. Ингибирование экспрессии β -дефензина-3, кателицидина LL37, рибонуклеазы 7, являющихся важными компонентами врожденной антимикробной защиты кожи, сниженная экспрессия белка плотных контактов клаудина-1 обуславливают высокий риск вторичного инфицирования. При отсутствии сопроводительного лечения оно осложняет кожный процесс в 90 % случаев [16, 20]. Исследование Р.А. Gerber и соавт. продемонстрировало значительное увеличение плотности *Demodex fol-*

liculorum в биоптатах кожи пациентов с акнеподобной сыпью [21], вероятно, в связи со снижением уровня противомикробных компонентов кожи и усилением васкуляризации в области высыпаний. Это указывает на сходство папулопустулезной экзантемы с розацеа [21].

Ксероз кожи и кожный зуд. Ингибирование EGFR базальных кератиноцитов приводит к преждевременной дифференцировке клеток базального слоя эпидермиса, что подтверждается экспрессией маркеров терминальной дифференцировки STAT3 и KRT1. Истончение пула эпидермальных стволовых клеток на фоне активации процессов апоптоза под воздействием ингибиторов EGFR приводит к истончению эпидермиса и формированию атрофии. Кроме того, отмечается уменьшение синтеза лорикрина — белка, расположенного в клеточной оболочке, который играет ключевую роль в поддержании целостности кожного барьера [22]. Изменение архитектоники рогового слоя вызывает нарушение барьерной функции кожи и увеличение трансэпидермальной потери воды [12, 18, 23]. Зуд кожи, возникающий на фоне ксероза, также может поддерживаться увеличением числа тучных клеток в коже во время лечения ингибиторами EGFR [24].

Паронихии и пиогенная гранулема. Обращает на себя внимание сходство паронихий, возникающих в ходе терапии ингибиторами EGFR с паронихиями, развивающимися на фоне системной терапии ретиноидами. Это может быть связано с однонаправленным влиянием ретиноидов и ингибиторов EGFR на пролиферацию и дифференцировку эпидермиса [23]. Истончение рогового слоя в области околоногтевого валика способствует развитию онихокриптоза — врастания ногтевой

пластины в область ногтевого валика, что в совокупности со сниженным регенераторным потенциалом приводит к формированию воспалительного процесса по типу реакции на инородное тело [5].

Пиогенные гранулемы являются осложнением паронихии и, возможно, связаны с нарушением процессов регенерации на фоне терапии ингибиторами EGFR. R. Bragado и соавт. установили, что в очагах пиогенной гранулемы отмечается повышенная экспрессия фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF) [25]. В то же время исследование P. Perrotte и соавт. показало, что ингибиторы EGFR угнетают экспрессию VEGF и ангиогенез в области опухолевых клеток [26]. Однако до настоящего времени не было проведено исследований, которые бы оценили влияние EGFR на активность экспрессии VEGF в периферических тканях, в частности в коже поскольку ретиноиды способны как угнетать, так и стимулировать экспрессию VEGF при разных условиях, аналогичные характеристики могут быть присущи ингибиторам EGFR и обуславливать развитие пиогенных гранул [23].

Гипертрихоз, трихомегалия. Изменения со стороны волос на фоне терапии ингибиторами EGFR связаны с регуляторным влиянием EGFR и его лигандов на биологические ритмы волосяного фолликула. Считается, что активация EGFR является сигналом, необходимым для перехода волоса из стадии анагена в стадию катагена. В работах R. Murillas и соавт. и D.W. Threadgill и соавт. показано, что у трансгенных мышей с инактивированным EGFR волосяные фолликулы не переходили в фазу катагена и патологически сохранялись в фазе анагена. Также наблюдалась преждевременная кератинизация внутренней стержневой оболочки волосяного фолликула. В результате определенным образом менялась структура волос, в том числе усов: они становились длинными, утолщенными и вьющимися [27, 28]. Аналогичные изменения волос в области волосистой части головы и лица наблюдаются у пациентов, получающих ингибиторы EGFR.

Клиническая картина дерматологических нежелательных явлений ингибиторов рецептора эпидермального фактора роста

Акнеподобная сыпь. Является самым ранним и частым проявлением кожной токсичности ингибиторов EGFR [4, 5, 18, 23, 29]. Клиническая картина характеризуется формированием папул и пустул в течение первых 2–4 нед таргетной терапии, у некоторых пациентов — уже после первого введения ингибитора EGFR. Наиболее часто акнеподобные элементы локализуются в зонах, богатых сальными железами, что соответствует локализации вульгарных акне: волосистая часть головы, лицо (в области лба, носа, подбородка), задняя поверхность шеи, грудь, спина (чаще в ее верхней трети) (рис. 1) [23, 30]. Высыпания могут носить распро-

страненный характер и охватывать практически весь кожный покров, за исключением кожи ладоней и подошв [23, 30, 31].

Клиническое течение акнеподобной сыпи характеризуется волнообразной динамикой. T.J. Lynch и соавт. выделяют 4 фазы развития акнеподобной сыпи:

- 1-я фаза (1-я неделя) — появление дизестезии, сопровождающейся эритемой и отеком;
- 2-я фаза (1–3-я недели) — формирование эритематозных папул и пустул;
- 3-я фаза (3–4-я недели) — формирование корочек в области пустулезных элементов;
- 4-я фаза (в 1-й месяц и позднее) — персистирующая эритема, телеангиэктазии, ксероз кожи [31].

Кроме того, у пациентов, получающих моноклональные антитела к EGFR, в формировании папулопустулезных элементов также отмечается волнообразная динамика. Исследование Е.А. Шатохиной и соавт. показало, что при лечении панитумумабом высыпания манифестируют на 2–3-й день после инфузии препарата, далее вплоть до 7–8-го дня отмечается нарастание кожной симптоматики. Начиная с 8–9-го дня активность процесса постепенно снижается. Повторное введение панитумумаба сопровождается появлением новых элементов акнеподобной сыпи с аналогичным клиническим течением и постепенным нарастанием степени тяжести данного дНЯ (рис. 1) [32].

Частота развития акнеподобной сыпи при назначении различных ингибиторов EGFR представлена в табл. 2.

В соответствии с Общими терминологическими критериями нежелательных реакций Национального института рака CTCAE-NCI v5.0 акнеподобная сыпь достигает I–II степени тяжести у 80 % пациентов [18, 23, 31]. Лучевая терапия, инсоляция, выраженный ксероз усугубляют проявления данной патологии [33, 34]. При назначении некоторых ингибиторов EGFR степень тяжести акнеподобной сыпи может зависеть от возраста пациента. Исследования P. Wheatley-Price и соавт и F. Bigot и соавт. показали более высокий риск развития акнеподобной сыпи III степени и выше у пациентов старше 70 лет при лечении немелкоклеточного рака легкого эрлотинибом [35, 36]. В то же время, по данным A. Jatoi и соавт., при назначении цетуксимаба пациентам с метастатическим колоректальным раком сыпь III степени и выше отмечалась у лиц мужского пола моложе 70 лет [37].

Ксероз кожи и кожный зуд. Ксероз — сухость кожи, сопровождающаяся шелушением [23], — появляется в течение 1-го месяца лечения ингибиторами EGFR у 20–50 % пациентов [23, 38], а через 6 мес лечения развивается у 100 % больных (рис. 2) [18].

Предшествующая терапия цитостатическими препаратами, пожилой возраст и атопический дерматит в анамнезе являются факторами, predisposing



Рис. 1. Акнеподобная сыпь (папулопустулезная экзантема), возникшая на фоне терапии ингибиторами рецептора эпидермального фактора роста: а — на фоне терапии цетуксимабом, в области груди; б — на фоне терапии панитумумабом, на лице

Fig. 1. Acneiform rash (papulopustular exanthema) that occurred during therapy with epidermal growth factor receptor inhibitor: a — during cetuximab therapy, in the chest area; б — during panitumumab therapy, on the face

Таблица 2. Частота развития акнеподобной сыпи при терапии ингибиторами рецептора эпидермального фактора роста

Table 2. Frequency of acneiform rash during treatment with epidermal growth factor receptor inhibitors

Ингибиторы рецептора эпидермального фактора роста Epidermal growth factor receptor inhibitors	Частота акнеподобной сыпи, % Acneiform rash frequency, %
Моноклональные антитела к EGFR: Anti-EGFR monoclonal antibodies:	
цетуксимаб cetuximab	70–90
панитумумаб panitumumab	79–90
нецитумумаб necitumumab	15–65
Ингибиторы тирозинкиназы EGFR: EGFR tyrosine kinase inhibitors:	
гекитиниб gefitinib	37–66
эрлотиниб erlotinib	73–80
лапатиниб lapatinib	28–45
вандетаниб vandetanib	46
афатиниб afatinib	89–90
осимертиниб osimertinib	34–41
нератиниб neratinib	18
дакомитиниб dacomitinib	68–100

Примечание. EGFR — рецептор эпидермального фактора роста.

Note. EGFR — epidermal growth factor receptor.



Рис. 2. Ксероз кожи, развившийся на фоне терапии ингибитором рецептора эпидермального фактора роста цетуксимабом

Fig. 2. Xerosis of the skin that occurred during therapy with epidermal growth factor receptor inhibitor cetuximab

к более тяжелому течению данного ДНЯ [23, 39]. При-соединение вторичной инфекции (*Staphylococcus aureus*) при ксерозе характеризуется развитием экссудативно-го кожного процесса с формированием корочек жел-того цвета. Реже отмечаются вирусные инфекции кожи [23]. Вследствие ксероза у более чем одной трети



Рис. 3. Трещины кожи пальцев рук, возникшие на фоне терапии ингибитором рецептора эпидермального фактора роста цетуксимабом
Fig. 3. Skin fissures of the fingers that occurred during therapy with epidermal growth factor receptor inhibitor cetuximab

пациентов отмечаются трещины кожи [39]. Наиболее частая локализация — дистальные фаланги пальцев рук и ног, область межфаланговых суставов пальцев рук, ладони и подошвы (рис. 3). Как правило, трещины имеют умеренную степень тяжести, однако зачастую сопровождаются болезненностью и присоединением вторичной инфекции, что требует проведения активного восстановительного лечения.

Систематический обзор и метаанализ, проведенные С. J. Ensslin и соавт., показали высокий риск развития кожного зуда у пациентов, получающих таргетную противоопухолевую терапию. При этом наиболее часто (в 22,7 % случаев) зуд тяжелой степени был связан с назначением ингибиторов EGFR — гефитиниба, цетуксимаба, панитумумаба и эрлотиниба [40].

Паронихии и пиогенная гранулема. Паронихии развиваются, как правило, через 3 мес от начала терапии ингибиторами EGFR [3, 5, 23, 38]. Клиническая картина характеризуется острыми воспалительными изменениями околоногтевых валиков пальцев кистей и стоп: отмечаются гиперемия, локальная гипертермия, отечность, возможно формирование серозного отделяемого [30, 38] (рис. 4).

У большей части пациентов паронихии сопровождаются выраженной болезненностью, что приводит к функциональному ограничению и снижению качества жизни. В 25 % случаев отмечается присоединение вторичной бактериальной и/или грибковой инфекции: формируется гнойное отделяемое, появляется пульсирующая и «распирающая» боль в области пораженно-



Рис. 4. Паронихии, возникшие на фоне терапии ингибиторами рецептора эпидермального фактора роста: а — на фоне терапии цетуксимабом; б — на фоне терапии панитумумабом

Fig. 4. Paronychia that occurred during therapy with epidermal growth factor receptor inhibitors: a — during therapy with cetuximab; б — during therapy with panitumumab

го околоногтевого валика [23, 30]. Данные изменения являются показанием к проведению бактериологического и микологического исследований [5]. Традиционно степень тяжести паронихий оценивается в соответствии с CTCAE-NCI v5.0. В 2019 г. Р.Н. Но и соавт. предложили новую 4-балльную шкалу, с помощью которой можно оценить степень покраснения, отека, наличие отделяемого и формирования грануляционной ткани при лекарственно-индуцированных паронихиях [20].

Пиогенная гранулема клинически представляет собой доброкачественную сосудистую пролиферацию в области боковых складок ногтей [25, 30] и характеризуется формированием экссудативной грануляционной ткани, легко кровоточащей при контакте [38] (рис. 5). В отличие от паронихий, пиогенные гранулемы требуют лечения и после отмены ингибиторов EGFR [41].

Гипертрихоз, трихомегалия. Гипертрихоз и трихомегалия являются класс-специфическими изменениями волос на фоне терапии ингибиторами EGFR. Гипертрихоз представляет собой избыточный рост волос на любом участке тела (рис. 6).

Трихомегалия является наиболее частой формой гипертрихоза и представляет собой чрезмерный рост ресниц с изменением их структуры: ресницы значительно удлиняются, утолщаются, становятся жесткими и вьющимися (рис. 7) [23, 30, 38]. Осложнениями данной патологии являются конъюнктивит и кератоконъюнктивит, связанные как с механическим раздражением, так и с формирующейся ксерофтальмией [42, 43]. Возможно усиление роста волос на лице: в области верхней губы, подбородка, щек и носа [23, 30, 38].



Рис. 5. Пиогенная гранулема, развившаяся на фоне терапии ингибиторами рецептора эпидермального фактора роста цетуксимабом и панитумумабом

Fig. 5. Pyogenic granuloma developed during therapy with epidermal growth factor receptor inhibitors cetuximab and panitumumab



Рис. 6. Гипертрихоз в области кожи носа, верхней и нижней губы, подбородка на фоне терапии ингибитором рецептора эпидермального фактора роста панитумумабом

Fig. 6. Hypertrichosis of the skin of nose, upper and lower lips, chin that occurred during therapy with epidermal growth factor receptor panitumumab



Рис. 7. Трихомегалия ресниц на фоне терапии ингибитором рецептора эпидермального фактора роста панитумумабом

Fig. 7. Trichomegaly of eyelashes that occurred during therapy with epidermal growth factor receptor panitumumab

Профилактика дерматологических нежелательных явлений ингибиторов рецептора эпидермального фактора роста

До начала противоопухолевого лечения ингибиторами EGFR пациентам должны быть даны рекомендации по базовому уходу за кожей (табл. 3).

С учетом высокой частоты развития акнеподобной сыпи и ксероза всем пациентам, получающим терапию ингибиторами EGFR, следует проводить профилактическое лечение дНЯ, начиная с 1-го дня противоопухолевой терапии. В соответствии с рекомендациями Российского общества клинических онкологов RUSSCO (2020), больным рекомендовано использование увлажняющих кремов 1 раз в сутки (утром) ежедневно, 1 %-ной гидрокортизоновой мази для кожи лица, рук, ног, шеи, спины и груди. На открытые участки тела перед выходом на улицу в холодное время года (осень — весна) следует наносить солнцезащитное средство с фильтром (SPF >20, PPD >1/3 SPF). Системная профилактическая терапия включает применение доксициклина в дозе 100 мг 1 раз в сутки [29].

В соответствии с последними рекомендациями Европейского общества медицинской онкологии ESMO (2020), в протоколы профилактического лечения включен доксициклин моногидрат (в дозе 100 мг 2 раза в сутки) или миноциклин (в дозе 100 мг 1 раз в сутки). В случае непереносимости указанных препаратов рекомендовано назначение цефалоспоринов 1-го поколения, в частности цефадроксила (в дозе 500 мг 2 раза в сутки) или триметоприма/сульфаметоксазола (в дозе 160/800 мг 2 раза в сутки). При этом назначение топических глюкокортикостероидных препаратов (тГКС) слабой потенции на кожу лица, груди и спины (гидрокортизон 2,5 %, аклометазон 0,05 % — 2 раза в сутки) не рассматривается как обязательное и остается на выбор лечащего врача, поскольку их эффективность в качестве

Таблица 3. Рекомендации по базовому уходу за кожей для пациентов, получающих таргетную противоопухолевую терапию ингибиторами рецептора эпидермального фактора роста [4, 5, 29]

Table 3. Recommendations for basic skin care for patients receiving targeted antitumor therapy with epidermal growth factor receptor inhibitors [4, 5, 29]

Мера ухода за кожей Skin care principle	Комментарии Comments
Использование липидовосполняющих средств, не содержащих отдушек и спиртов Use over the counter moisturizers without perfume and alcohols	Ежедневно 2 раза в сутки Daily 2 times a day
Использование солнцезащитных средств с SPF30+, ношение головных уборов и одежды, максимально закрывающих кожу от воздействия солнечных лучей Use sunscreen with an SPF30+, wear hats, clothes that cover most of your skin	Ежедневно при умеренном и высоком ультрафиолетовых индексах. Обновлять солнцезащитное средство каждые 3–5 ч Daily, if UV-index is medium/high. Re-apply sunscreen every 3–5 hours
Водные процедуры Water procedures	Продолжительность процедуры должна составлять не более 10 мин. Желательно, чтобы температура воды была не выше 36–37 °C The duration of the procedure should be no more than 10 minutes. It is desirable that the water temperature is no higher than 36–37 °C
Очищение кожи Skin cleansing	Использовать мягкие средства (дерматологические мыла, дерматокосметические гели/масла для душа для сухой кожи, не содержащие спирт, отдушки и красители) Use soft cleansers (dermatologic soaps, shower gels/shower oil for dry skin, without alcohol, fragrance and coloring additives)
Защита кожи рук Hand protection	Обязательно защищать кожу рук перчатками при выполнении бытовых работ. Wear gloves performing household duties. Избегать травматизации околоногтевых валиков/ногтевых пластин, не проводить обрезной маникюр/педикюр, осуществлять деликатный уход за околоногтевыми валиками и ногтевыми пластинами пальцев кистей и стоп, своевременно корректировать длину ногтевых пластин. Avoid traumatization of periungual skin/nail plate, do not trim cuticle, delicate care for nailfolds and nail plates, trim nails regularly. Допускается использование декоративного лака, но не гель-лаков, рекомендуется исключить наращивание ногтей Nail polish is allowed, except for gel polish. Avoid nail extensions
Защита кожи стоп Foot protection	Носить удобную обувь, желательно на полразмера больше Footwear should be comfortable, preferably a half size up than usual shoes

профилактических препаратов остается сомнительной [5].

Важно отметить, что профилактическое лечение дНЯ позволяет уменьшить интенсивность кожных токсических реакций и снизить частоту реакций III степени тяжести и выше, но не предотвращает их развитие [4, 5, 29].

Лечение дерматологических нежелательных явлений ингибиторов рецептора эпидермального фактора роста

При развитии дНЯ на фоне профилактических мер рекомендовано назначение полноценного сопроводительного лечения в соответствии с их клинической формой и степенью тяжести.

Акнеподобная сыпь. При проведении сопроводительного лечения акнеподобной сыпи наибольшую

эффективность показывают комплексные схемы, включающие системное и наружное лечение [7].

Системная терапия предполагает использование антибактериальных препаратов группы тетрациклинов — доксицилина моногидрата (в дозе 100 мг 2 раза в сутки), миноциклина гидрохлорида (в дозе 100 мг 1 раз в сутки). В соответствии с рекомендациями Международного общества по поддерживающей терапии (Multinational Association of Supportive Care in Cancer, MASCC, 2011), RUSSCO (2020) и ESMO (2021), данные препараты назначаются в непрерывном режиме. Минимальная длительность курса лечения должна составлять 6 нед [4, 5, 29]. Е.А. Шатохина разработала интермиттирующую схему системной терапии при развитии акнеподобной сыпи, возникающей на фоне терапии моноклональными антителами к EGFR: антибактериальный препарат назначается с 3-го дня таргетной

терапии на 7 дней с 7-дневным перерывом и возобновлением 7-дневных курсов начиная с 3-го дня после каждого последующего введения моноклональных антител. Данная схема показала высокую эффективность и хорошую переносимость, а также позволяет снизить фармакологическую нагрузку онкологических пациентов [9]. Протоколы сопроводительного лечения MASCC (2011) и ESMO (2021) также включают низкие дозы системных ретиноидов (изотретиноина в дозе 20–30 мг/сут). Однако назначение данных препаратов может усугубить течение ксероза кожи, паронихий и пиогенных гранулем. Одномоментное применение тетрациклиновых антибактериальных препаратов и изотретиноина повышает риск развития отека головного мозга [4, 5].

В рекомендациях ESMO (2021) и RUSSCO (2020) при развитии акнеподобной сыпи III степени системное лечение данного дНЯ также включает назначение короткого курса системных глюкокортикостероидных препаратов (ГКС) на фоне отмены ингибитора EGFR: преднизолон в дозе 0,5–1 мг/кг/сут на 7 дней с последующей деэскалацией дозы на протяжении 4–6 нед (ESMO, 2021), бетаметазона динатрия фосфат раствор 1 мл (0,053 г бетаметазона динатрия фосфата) внутримышечно на 2-е и 3-и сутки после введения таргетного препарата (RUSSCO, 2020) [5, 29]. Однако в рекомендациях ESMO подчеркивается, что на сегодняшний день отсутствуют рандомизированные исследования, подтверждающие эффективность схемы лечения системными ГКС [5].

Наружная терапия включает назначение тГКС слабой/средней силы, топических антибактериальных (эритромицин, клиндамицин, мупироцин, бацитрацин и неомицин) и противомикробных (метронидазол) препаратов [4, 5, 29]. Высокую эффективность показывает схема наружного лечения, включающая гель с метронидазолом 1 % и комбинированный крем с гидрокортизоном ацетатом 1 % и фузидовой (фузидиевой) кислотой 2 % [9]. К альтернативным препаратам при лечении акнеподобной сыпи относятся топические ингибиторы кальциневрина — пимекролимус и такролимус. Однако в протоколах сопроводительной терапии данного дНЯ (последние рекомендации ESMO, 2021) подобные препараты отсутствуют [4, 5, 29]. Согласно нашему опыту, топические ингибиторы кальциневрина оказывают менее выраженный эффект, чем тГКС. При их использовании могут развиваться нежелательные явления в виде покраснения и жжения, что может усугубить субъективные ощущения пациентов. Топические ретиноиды и препараты, содержащие бензоилпероксид, не рекомендуется применять в связи с их обезвоживающим и раздражающим эффектом [44, 45].

Ксероз кожи, трещины. В основе лечения ксероза легкой или средней степени тяжести лежит использование увлажняющих кремов и мазей без ароматизато-

ров, спиртов и других потенциальных раздражителей. Рекомендуется отдавать предпочтение препаратам с жирной основой, допускается наличие в составе мочевины и коллоидной овсянки [23, 45]. Жирные лекарственные формы стоит с осторожностью использовать на коже лица, груди, участках с повышенным оволосением из-за риска закупорки устья сально-волосяных фолликулов с формированием фолликулита [23]. При развитии экзематозных реакций показано назначение тГКС слабой/средней силы короткими курсами [23, 45].

При лечении трещин назначаются жирные увлажняющие кремы, в том числе на основе оксида цинка. Использование антисептических растворов снижает риск присоединения вторичной инфекции. Цианоакрилатные препараты, гидроколлоидные повязки позволяют герметизировать трещины, что способствует облегчению боли, ускорению заживления и предотвращению инфицирования [23, 41]. При выраженной болезненности, длительном существовании трещин хороший терапевтический эффект наблюдается при назначении комбинированной мази, содержащей офлоксацин 1 %, метилурацил 4 % и лидокаин 3 %.

Кожный зуд. При развитии зуда на фоне терапии ингибиторами EGFR важно провести тщательный сбор анамнеза, осмотр и оценку степени тяжести дНЯ. Поскольку кожный зуд часто ассоциирован с другими кожными токсическими реакциями, их коррекция в большинстве случаев приводит к его уменьшению/полному прекращению. Необходимо обращать внимание пациентов на важность базового увлажнения кожи при зуде. В клинических рекомендациях MASCC (2011) и ESMO (2021) также рекомендовано использовать тГКС средней/высокой потенции, лосьоны и кремы, содержащие мочевины и полидоканол [4, 5]. Наиболее часто для облегчения симптомов зуда назначают антигистаминные препараты. В качестве стартовой системной терапии зуда, которая имеет наибольшую выраженность в дневное время, рекомендуется использовать антигистаминные препараты 2-го поколения и их метаболиты (цетиризин, левоцетиризин, фексофенадин). Для пациентов, страдающих зудом в ночное время, подойдут антигистаминные препараты 1-го поколения (дифенгидрамин, гидроксизин) [4, 5].

В то же время препараты 1-го поколения должны назначаться с осторожностью, особенно пожилым пациентам: невысокая селективность действия, способность проникать через гематоэнцефалический барьер могут привести к развитию таких побочных эффектов, как выраженный седативный эффект, сухость во рту, обструкция дыхательных путей, увеличение частоты сердечных сокращений, нарушение зрения, задержка мочи, констипация. Противосудорожные препараты — агонисты гамма-аминомасляной кислоты (прегабалин, габапентин) — снимают симптомы зуда у большинства пациентов. В частности, было высказано

предположение, что механизм противозудного действия прегабалина связан с центральным действием препарата на μ -опиоидные рецепторы и снижением высвобождения кальцитонин-генрегулирующего пептида в области периферических нейронов [46]. Противозлептические средства следует назначать только при отсутствии эффекта на фоне антигистаминных препаратов в сочетании с лечением, направленным на купирование других дНЯ. При сохранении тяжелого распространенного зуда возможно назначение системных ГКС (0,5–2 мг/кг/сут) коротким курсом [5].

Паронихии и пиогенная гранулема. Лечение паронихий и пиогенных гранулем направлено на уменьшение активности воспалительного процесса, устранение избыточной грануляционной ткани, предотвращение вторичного инфицирования. Согласно последним рекомендациям RUSSCO (2020), ESMO (2021), системная терапия включает назначение противовоспалительных доз доксициклина моногидрата, наружное лечение основывается на использовании антисептических растворов (хлоргексидина, повидона йода 2–5 %), аппликаций препаратов на основе нитрата серебра [5, 29]. При наличии гнойного отделяемого рекомендовано проведение бактериологического исследования с определением чувствительности к антибактериальным препаратам и коррекции проводимой терапии по его результатам. В лечении персистирующих паронихий и пиогенных гранулем, сопровождающихся болезненностью, присоединением вторичной бактериальной флоры, хорошо зарекомендовала себя комбинированная мазь, содержащая офлоксацин 1 %, метилурацил 4 % и лидокаин 3 %. Исследования P. Sollena и соавт. и C.F. Yen и соавт. показали высокую эффективность топических β -блокаторов при лечении паронихий и пиогенных гранулем на фоне терапии ингибиторами EGFR: геля тимолола 0,5 % 2 раза в сут под окклюзионные повязки, офтальмологического раствора бетаксолола 0,25 % 1 раз в сут [47, 48]. Предполагаемый механизм действия заключается в благоприятном влиянии ингибирования β -адренергических рецепторов на процессы регенерации [48, 49]. Однако V. Sibaud и соавт. указывают на достаточно низкую эффективность геля с тимололом 0,5 % 2 раза в сутки. По результатам ретроспективного исследования лишь у 15 % пациентов отмечалось полное разрешение высыпаний, у 46 % наблюдалось частичное улучшение кожного процесса, у 39 % положительная динамика отсутствовала. В то же время авторы отмечают благоприятный профиль безопасности препарата, что делает его перспективным для лечения паронихий и пиогенных гранулем, но требует проведения дальнейших исследований и, возможно, модификации схем назначения [50]. В опубликованной серии клинических случаев L. Panariello и соавт. проводили лечение паронихий и пиогенных гранулем на фоне ингибиторов EGFR с использованием фотодинамической терапии

с 5-аминолевуленовой кислотой (АЛА-ФДТ) (3 курса с частотой 1 раз в 3 нед). Полученные результаты свидетельствуют о том, что АЛА-ФДТ может рассматриваться в качестве альтернативного метода лечения паронихий и пиогенных гранулем: по окончании 3 курсов у 41 % пациентов отмечалось полное их разрешение, у 45 % – улучшение течения дНЯ. Положительного эффекта не удалось достичь лишь в 14 % случаев [51]. Несмотря на то что паронихии могут быть клинически сходны с вросшим ногтем, оперативное лечение зачастую не дает желаемого клинического эффекта и рекомендовано исключительно при паронихиях/пиогенных гранулемах II–III степени тяжести, сопровождающихся критическими субъективными ощущениями [5, 23].

Гипертрихоз, трихомегалия. На сегодняшний день отсутствуют терапевтические препараты, способные корректировать дНЯ, касающиеся волос. Избыточные волосы подлежат щадящей эпиляции. При трихомегалии ресницы укорачиваются каждые 2–4 нед. Появление дискомфорта в глазах является показанием к проведению консультации врача-офтальмолога [4, 5, 23].

Заключение

Несмотря на более чем 15-летний опыт назначения таргетных противоопухолевых препаратов группы ингибиторов EGFR и высокую частоту развития ассоциированных с ними дНЯ, коррекция данных побочных эффектов остается актуальной междисциплинарной проблемой. Развитие кожных токсических реакций не только снижает качество жизни онкологических пациентов, но и может отрицательно влиять на режим противоопухолевой терапии, что было продемонстрировано в исследовании S.L. Voone и соавт.: в связи с возникновением дНЯ 32 % медицинских специалистов вынуждены были полностью прекратить лечение ингибиторами EGFR, а 60 % – снизить дозу таргетных препаратов на 10–50 % [7]. При этом, по данным опроса, лишь 8 % врачей направляли своих пациентов на консультацию к дерматовенерологам. Сопроводительное лечение не только улучшает качество жизни больных, их приверженность проводимой противоопухолевой терапии, но и снижает тяжесть развивающихся дНЯ, минимизирует необходимость деэскалации дозы/отмены таргетного препарата. Таким образом, тесное междисциплинарное сотрудничество онкологов и дерматовенерологов является ключом к успешному ведению пациентов, получающих ингибиторы EGFR.

В основе большинства разработанных схем восстановительного лечения кожных токсических реакций лежит назначение пероральных антибактериальных препаратов и тГКС. Непрерывный прием антибактериальных препаратов повышает общую фармакологическую нагрузку и риск развития антибиотикорезистентности у онкологических пациентов, а длительное использование тГКС потенциально может привести к возникновению

как местных, так и системных побочных эффектов. Разработанные схемы интермиттирующей системной терапии акнеподобной сыпи позволяют уменьшить длительность применения антибактериальных препаратов и не уступают стандартным непрерывным схемам [29, 35].

В то же время поиск эффективных схем наружного лечения, не предполагающих использования тГКС, и разработка оптимизированных схем комплексной терапии кожных токсических реакций, несомненно, остаются важной научной и практической задачей.

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

1. International Agency for Research on Cancer. Cancer today. Estimated number of new cases in 2020, worldwide, both sexes, all ages. Available at: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-pie?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=total&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=7&group_cancer=1&include_nmssc=1&include_nmssc_other=1&half_pie=0&donut=0.
2. International Agency for Research on Cancer – Estimated number of deaths in 2020, worldwide, both sexes, all ages. Available at: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-pie?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=total&sex=0&cancer=39&type=1&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=7&group_cancer=1&include_nmssc=1&include_nmssc_other=1&half_pie=0&donut=0.
3. Seebacher N.A., Stacy A.E., Porter G.M. et al. Clinical development of targeted and immune based anti-cancer therapies. *J Exp Clin Cancer Res* 2019;38(1):156. DOI: 10.1186/s13046-019-1094-2.
4. Lacouture M.E., Anadkat M.J., Bensadoun R.J. et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of EGFR inhibitor-associated dermatologic toxicities. *Support Care Cancer* 2011;19(8):1079–95.
5. Lacouture M.E., Sibaud V., Gerber P.A. et al. Prevention and management of dermatological toxicities related to anticancer agents: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2021;32(2):157–70. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.11.005.
6. Peuvrel L., Bachmeyer C., Reguiat Z. et al. Semiology of skin toxicity associated with epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors. *Support Care Cancer* 2012;20(5):909–21. DOI: 10.1007/s00520-012-1404-0.
7. Boone S.L., Rademaker A., Liu D. et al. Impact and management of skin toxicity associated with anti-epidermal growth factor receptor therapy: survey results. *Oncology* 2007;72(3–4):152–9. DOI: 10.1159/000112795.
8. Rosen A.C., Case E.C., Dusza S.W. et al. Impact of dermatologic adverse events on quality of life in 283 cancer patients: a questionnaire study in a dermatology referral clinic. *Am J Clin Dermatol* 2013;14(4):327–33. DOI: 10.1007/s40257-013-0021-0.
9. Шатохина Е.А., Круглова Л.С., Полонская А.С. Лечение акнеподобной сыпи, индуцированной моноклональными антителами к рецептору эпидермального фактора роста (EGFR). *Медицинский совет* 2020;(20):157–64. [Shatokhina E.A., Kruglova L.S., Polonskaia A.S. Management of acneiform rash associated with anti-EGFR monoclonal antibody treatment. *Meditsinskiy sovet = Medical Council* 2020;(20):157–64. (In Russ.).] DOI: 10.21518/2079-701X-2020-20-157-164.
10. Petrelli F., Borgonovo K., Cabiddu M. et al. Relationship between skin rash and outcome in non-small-cell lung cancer patients treated with anti-EGFR tyrosine kinase inhibitors: a literature-based meta-analysis of 24 trials. *Lung Cancer* 2012;78(1):8–15. DOI: 10.1016/j.lungcan.2012.06.009.
11. Liu H.B., Wu Y., Lv T.F. et al. Skin rash could predict the response to EGFR tyrosine kinase inhibitor and the prognosis for patients with non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2013;8(1):e55128. DOI: 10.1371/journal.pone.0055128.
12. Lacouture M.E. Mechanisms of cutaneous toxicities to EGFR inhibitors. *Nat Rev Cancer* 2006;6(10):803–12. DOI: 10.1038/nrc1970.
13. Nanney L.B., Stoscheck C.M., King L.E. et al. Immunolocalization of epidermal growth factor receptors in normal developing human skin. *J Invest Dermatol* 1990;94(6):742–8. DOI: 10.1111/1523-1747.ep12874601.
14. Nanney L.B., Magid M., Stoscheck C.M., King L.E. Comparison of epidermal growth factor binding and receptor distribution in normal human epidermis and epidermal appendages. *J Invest Dermatol* 1984;83(5):385–93. DOI: 10.1111/1523-1747.ep12264708.
15. Han S.S., Lee M., Park G.H. et al. Investigation of papulopustular eruptions caused by cetuximab treatment shows altered differentiation markers and increases in inflammatory cytokines. *Br J Dermatol* 2010;162(2):371–9. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2009.09536.x.
16. Lichtenberger B.M., Gerber P.A., Holcmann M. et al. Epidermal EGFR controls cutaneous host defense and prevents inflammation. *Sci Transl Med* 2013;5(199):199ra111. DOI: 10.1126/scitranslmed.3005886.
17. Busam K.J., Capodici P., Motzer R. et al. Cutaneous side-effects in cancer patients treated with the antiepidermal growth factor receptor antibody C225. *Br J Dermatol* 2001;144(6):1169–76. DOI: 10.1046/j.1365-2133.2001.04226.x.
18. Galimont-Collen A.F., Vos L.E., Lavrijssen A.P. et al. Classification and management of skin, hair, nail and mucosal side-effects of epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors. *Eur J Cancer* 2007;43(5):845–51. DOI: 10.1016/j.ejca.2006.11.016.
19. Nardone B., Nicholson K., Newman M. et al. Histopathologic and immunohistochemical characterization of rash to human epidermal growth factor receptor 1 (HER1) and HER1/2 inhibitors in cancer patients. *Clin Cancer Res* 2010;16(17):4452–60. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-0421.
20. Ho P.H., Lin I.C., Yang X. et al. Using a novel scoring system for paronychia related to oncologic treatments (SPOT) for assessing paronychia severity and its correlation with pain index and quality of life. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019;33:204–12. DOI: 10.1111/jdv.15121.
21. Gerber P.A., Kukova G., Bühren B.A., Homey B. Density of *Demodex folliculorum* in patients receiving epidermal growth factor receptor inhibitors. *Dermatology* 2011;222(2):144–7. DOI: 10.1159/000323001.
22. Miettinen P.J., Berger J.E., Meneses J. et al. Epithelial immaturity and multiorgan failure in mice lacking epidermal growth factor receptor. *Nature* 1995;376(6538):337–41. DOI: 10.1038/376337a0.
23. Segaut S., Van Cutsem E. Clinical signs, pathophysiology and management of skin toxicity during therapy with epidermal growth factor receptor

- inhibitors. *Ann Oncol* 2005;16(9):1425–33. DOI: 10.1093/annonc/mdi279.
24. Gerber P.A., Buhren B.A., Cevikbas F. et al. Preliminary evidence for a role of mast cells in epidermal growth factor receptor inhibitor-induced pruritus. *J Am Acad Dermatol* 2010;63(1):163–5. DOI: 10.1016/j.jaad.2009.09.023.
 25. Bragado R., Bello E., Requena L. et al. Increased expression of vascular endothelial growth factor in pyogenic granulomas. *Acta Derm Venereol* 1999;79:422–5. DOI: 10.1080/000155599750009834.
 26. Perrotte P., Matsumoto T., Inoue K. et al. Anti-epidermal growth factor receptor antibody C225 inhibits angiogenesis in human transitional cell carcinoma growing orthotopically in nude mice. *Clin Cancer Res* 1999;5(2):257–65.
 27. Murillas R., Larcher F., Conti C.J. et al. Expression of a dominant negative mutant of epidermal growth factor receptor in the epidermis of transgenic mice elicits striking alterations in hair follicle development and skin structure. *EMBO J* 1995;14(21):5216–23.
 28. Threadgill D.W., Dlugosz A.A., Hansen L.A. et al. Targeted disruption of mouse EGF receptor: effect of genetic background on mutant phenotype. *Science* 1995;269(5221):230–4. DOI: 10.1126/science.7618084.
 29. Королева И.А., Болотина Л.В., Гладков О.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению дерматологических реакций у пациентов, получающих противоопухолевую лекарственную терапию. Злокачественные опухоли: практические рекомендации RUSSCO #3s2 2020;10(42):88–101. [Koroleva I.A., Bolotina L.V., Gladkov O.A. et al. Practical recommendations on the management of dermatologic adverse events in patients, treated with targeted anticancer drugs. *Zlokachestvennyye opuholi. prakticheskie rekomendacii RUSSCO #3s2 = Malignant tumors: practical recommendations RUSSCO #3s2 2020;10(42):88–101. (In Russ.)*. Available at: <https://www.rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2020/2020-42.pdf>.
 30. Robert C., Soria J.C., Spatz A. et al. Cutaneous side-effects of kinase inhibitors and blocking antibodies. *Lancet Oncol* 2005;6(7):491–500. DOI: 10.1016/S1470-2045(05)70243-6.
 31. Lynch T.J., Kim E.S., Eaby B. et al. Epidermal growth factor receptor inhibitor-associated cutaneous toxicities: an evolving paradigm in clinical management. *Oncologist* 2007;12(5):610–21. DOI: 10.1634/theoncologist.12-5-610.
 32. Шатохина Е.А., Круглова Л.С., Полонская А.С., Носикова П.Г. Акнеподобная сыпь — дерматологическое нежелательное явление терапии моноклональными антителами к EGFR. *Фарматека* 2020;27(8):56–60. DOI: 10.18565pharmateca.2020.8.56-60.
 33. Shatokhina E.A., Kруглова L.S., Polonskaia A.S., Nosikova P.G. Acneiform rash — dermatologic adverse event in the therapy with anti-EGFR monoclonal antibodies. *Pharmateca = Pharmateca* 2020;27(8):56–60. (In Russ.). DOI: 10.18565pharmateca.2020.8.56-60.
 34. Bonner J.A., Ang K. More on severe cutaneous reaction with radiotherapy and cetuximab. *N Engl J Med* 2007;357(18):1872–3. DOI: 10.1056/NEJMc076359.
 35. Bernier J., Bonner J., Vermorken J.B. et al. Consensus guidelines for the management of radiation dermatitis and coexisting acne-like rash in patients receiving radiotherapy plus EGFR inhibitors for the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann Oncol* 2008;19(1):142–9. DOI: 10.1093/annonc/mdm400.
 36. Wheatley-Price P., Ding K., Seymour L. et al. Erlotinib for advanced non-small-cell lung cancer in the elderly: an analysis of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study BR.21. *J Clin Oncol* 2008;26(14):2350–7. DOI: 10.1200/JCO.2007.15.2280.
 37. Bigot F., Boudou-Rouquette P., Arrondeau J. et al. Erlotinib pharmacokinetics: a critical parameter influencing acute toxicity in elderly patients over 75 years-old. *Invest New Drugs* 2017;35(2):242–6. DOI: 10.1007/s10637-016-0400-5.
 38. Jatoti A., Green E.M., Rowland K.M. et al. Clinical predictors of severe cetuximab-induced rash: observations from 933 patients enrolled in north central cancer treatment group study N0147. *Oncology* 2009;77(2):120–3. DOI: 10.1159/000229751.
 39. Osio A., Mateus C., Soria J.C. et al. Cutaneous side-effects in patients on long-term treatment with epidermal growth factor receptor inhibitors. *Br J Dermatol* 2009;161(3):515–21. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2009.09214.x.
 40. Tsimboulis S., Merikas I., Karapanagiotou E.M. et al. Erlotinib-induced skin rash in patients with non-small-cell lung cancer: pathogenesis, clinical significance, and management. *Clin Lung Cancer* 2009;10(2):106–11. DOI: 10.3816/CLC.2009.n.013.
 41. Ensslin C.J., Rosen A.C., Wu S., Lacouture M.E. Pruritus in patients treated with targeted cancer therapies: systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2013;69(5):708–20. DOI: 10.1016/j.jaad.2013.06.038.
 42. Hu J.C., Sadeghi P., Pinter-Brown L.C. et al. Cutaneous side effects of epidermal growth factor receptor inhibitors: clinical presentation, pathogenesis, and management. *J Am Acad Dermatol* 2007;56(2):317–26. DOI: 10.1016/j.jaad.2006.09.005.
 43. Melichar B., Nemcová I. Eye complications of cetuximab therapy. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2007;16(5):439–43. DOI: 10.1111/j.1365-2354.2006.00763.x.
 44. Lacouture M.E., Lai S.E. The PRIDE (Papulopustules and/or paronychia, Regulatory abnormalities of hair growth, Itching, and Dryness due to Epidermal growth factor receptor inhibitors) syndrome. *Br J Dermatol* 2006;155(4):852–4. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2006.07452.x.
 45. Pérez-Soler R., Delord J.P., Halpern A. et al. HER1/EGFR inhibitor-associated rash: future directions for management and investigation outcomes from the HER1/EGFR inhibitor rash management forum. *Oncologist* 2005;10(5):345–56. DOI: 10.1634/theoncologist.10-5-345.
 46. Roé E., García Muret M.P., Marcuello E. et al. Description and management of cutaneous side effects during cetuximab or erlotinib treatments: a prospective study of 30 patients. *J Am Acad Dermatol* 2006;55(3):429–37. DOI: 10.1016/j.jaad.2006.04.062.
 47. Porzio G., Aielli F., Verna L. et al. Efficacy of pregabalin in the management of cetuximab-related itch. *J Pain Symptom Manage* 2006;32(5):397–8. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2006.07.006.
 48. Sollena P., Mannino M., Tassone F. et al. Efficacy of topical beta-blockers in the management of EGFR-inhibitor induced paronychia and pyogenic granuloma-like lesions: case series and review of the literature. *Drugs Context* 2019;8:212613. DOI: 10.7573/dic.212613.
 49. Yen C.F., Hsu C.K., Yang H.S. et al. Treatment of epidermal growth factor receptor inhibitor-induced severe paronychia with pyogenic granuloma-like lesions with topical betaxolol: an open-label observation study. *Int J Dermatol* 2020;59(3):326–32. DOI: 10.1111/ijd.14730.
 50. Denda M., Fuziwar S., Inoue K. Beta2-adrenergic receptor antagonist accelerates skin barrier recovery and reduces epidermal hyperplasia induced by barrier disruption. *J Invest Dermatol* 2003;121(1):142–8. DOI: 10.1046/j.1523-1747.2003.12310.x.
 51. Sibaud V., Casassa E., D'Andrea M. Are topical beta-blockers really effective “in real life” for targeted therapy-induced paronychia. *Support Care Cancer* 2019;27(7):2341–3. DOI: 10.1007/s00520-019-04690-8.
 52. Panariello L., Donnarumma M., Cinelli E., Fabbrocini G. Case series showing the efficacy of 5-aminolaevulinic acid photodynamic therapy for epidermal growth factor receptor inhibitor-induced paronychia and pyogenic granuloma-like lesions. *Br J Dermatol* 2019;180(3):676–7. DOI: 10.1111/bjd.17270.

Вклад авторов

А.С. Полонская: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста статьи;

Е.А. Шатохина: написание текста статьи, редактирование статьи;

Л.С. Круглова: научное редактирование.

Authors' contributions

A.S. Polonskaia: reviewing publications on the article's theme, analysis of the obtained data, article writing;

E.A. Shatokhina: article writing and editing;

L.S. Kruglova: scientific editing of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.С. Полонская / A.S. Polonskaia: <https://orcid.org/0000-0001-6888-4760>

Е.А. Шатохина / E.A. Shatokhina: <https://orcid.org/0000-0002-0238-6563>

Л.С. Круглова / L.S. Kruglova: <https://orcid.org/0000-0002-5044-5265>

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: 01.11.2021. **Принята к публикации:** 22.11.2021.

Article submitted: 01.11.2021. **Accepted for publication:** 22.11.2021.

DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-4-110-118



Нейроэндокринный рак верхнечелюстной пазухи: клинический случай и краткий обзор литературы

Т.И. Дешкина, Л.В. Болотина, А.Р. Геворков, А.В. Бойко, В.С. Суркова, М.В. Седова, А.П. Поляков, А.Л. Корниецкая, А.А. Феденко

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-д, 3

Контакты: Татьяна Игоревна Дешкина rew9@yandex.ru

Злокачественные опухоли придаточных пазух и полости носа являются редким заболеванием. Их типичная гистологическая структура представлена плоскоклеточным раком, на долю которого приходится 55–70 % случаев всех злокачественных новообразований. Частота нейроэндокринных опухолей не превышает 5 %. В настоящий момент не существует общепринятого стандарта терапии нейроэндокринных опухолей синоназальной локализации. Если хирургическое лечение сопряжено с существенным ухудшением качества жизни и/или неблагоприятным прогнозом и выполнение инвалидизирующих операций на 1-м этапе не оправдано, пациентам может быть рекомендована химиолучевая терапия. В данной статье приводится описание клинического случая комбинированного лечения нейроэндокринного рака верхнечелюстной пазухи, а также краткий обзор литературы, посвященной злокачественным опухолям придаточных пазух и полости носа.

Ключевые слова: нейроэндокринный рак, синоназальная карцинома, рак верхнечелюстной пазухи

Для цитирования: Дешкина Т.И., Болотина Л.В., Геворков А.Р. и др. Нейроэндокринный рак верхнечелюстной пазухи: клинический случай и краткий обзор литературы. Опухоли головы и шеи 2021;11(4):110–8. DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-4-110-118.

Neuroendocrine cancer of maxillary sinus: case report and literature review

T.I. Deshkina, L.V. Bolotina, A.R. Gevorkov, A.V. Boyko, V.S. Surkova, M.V. Sedova, A.P. Polyakov, A.L. Kornietskaya, A.A. Fedenko

P. Herten Moscow Oncology Research Institute — branch of National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia; 3rd Botkinsky Dr., Moscow 125284, Russia

Contacts: Tatyana Igorevna Deshkina rew9@yandex.ru

Malignant tumors of the sinuses and nasal cavity are rare diseases. Squamous cell carcinoma is the most common histological type (55–70 % of tumors of the sinuses and nasal cavity). The frequency of neuroendocrine tumors reaches 5 %. Currently, there is no generally accepted standard for the treatment of neuroendocrine tumors of sinonasal localization. If surgical treatment is associated with a significant deterioration of the quality of life or poor outcomes, chemoradiotherapy can be recommended. This article describes a clinical case of combined treatment of neuroendocrine cancer of the maxillary sinus and brief review of the literature on malignant tumors of the paranasal sinuses and the nasal cavity.

Key words: neuroendocrine cancer, sinonasal carcinoma, maxillary sinus cancer

For citation: Deshkina T.I., Bolotina L.V., Gevorkov A.R. et al. Neuroendocrine cancer of maxillary sinus: case report and literature review. Opuholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2021;11(4):110–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-4-110-118.

Злокачественные опухоли придаточных пазух и полости носа встречаются редко. На их долю приходится менее 1 % всех случаев злокачественных новообразований и около 3 % опухолей верхних дыхательных путей. Наиболее часто поражаются верхнечелюстные пазухи (70 % случаев). Типичная гистологическая структура злокачественных опухолей придаточных пазух и полости носа представлена плоскоклеточным раком (55–70 % случаев). Также встречаются аденокарцинома, лимфома, меланома и эстезионейробластома. Частота нейроэндокринных опухолей не превышает 5 % [1]. По степени дифференцировки нейроэндокринные опухоли данной локализации подразделяются на высоко-, умеренно и низкодифференцированные. К последней группе относятся крупноклеточный рак, также именуемый недифференцированной синоназальной карциномой, и мелкоклеточный рак.

Поражения полости носа и придаточных пазух характеризуются длительным скрытым течением. Нередко они диагностируются на поздних стадиях и требуют комбинированных и комплексных подходов к лечению. Характерно местное распространение опухолевого процесса за счет его выхода за пределы органа и вовлечения соседних структур, что во многом определяет тактику терапии и прогноз заболевания. Регионарное метастазирование с этапным поражением групп лимфатических узлов происходит относительно редко [2].

Стандартным подходом к терапии больных с местнораспространенным опухолевым поражением является комбинация лекарственного, лучевого и хирургического пособий. Если хирургическое лечение сопряжено с существенным ухудшением качества жизни и/или неблагоприятным прогнозом, и выполнение инвалидизирующих операций на 1-м этапе не оправдано, пациентам может быть рекомендована химиолучевая терапия (ХЛТ). При этом в ряде случаев (массивное опухолевое поражение, абсцедирование и др.) вариантом выбора является последовательная ХЛТ с лекарственным лечением на 1-м этапе [3]. В настоящее время показатели общей 5-летней выживаемости в среднем достигают около 50–65 % [4].

Согласно метаанализу 701 клинического случая, проведенного голландскими авторами, показатели 5-летней опухолеспецифической выживаемости при данной патологии колеблются в пределах 35,9–70,2 %. С ростом злокачественности опухоли они резко снижаются, что обусловлено высоким риском раннего рецидивирования, появлением регионарных и отдаленных метастазов [5]. Согласно анализу показателей выживаемости 72 пациентов, проходивших лечение в Онкологическом центре им. М.Д. Андерсона Техасского университета (University of Texas MD Anderson Cancer Center), через 5 лет после окончания терапии локорегионарный рецидив выявлен у 12,9 % больных

с высокодифференцированными нейроэндокринными опухолями, у 15,6 % больных с недифференцированными синоназальными карциномами и у 44,4 % больных с мелкоклеточным раком придаточных пазух. Отдаленные метастазы развились у 14,1; 25,4 и 75,0 % пациентов соответственно [6]. На сегодняшний день не существует общепринятого стандарта терапии нейроэндокринных опухолей синоназальной локализации. В каждом случае тактика лечения определяется индивидуально в первую очередь на основании распространенности опухоли и степени ее дифференцировки. Далее описан клинический случай ведения пациента с мелкоклеточным раком верхнечелюстной пазухи, проходившего лечение в Московском научно-исследовательском онкологическом институте им. П.А. Герцена.

Клинический случай

Пациент К., 54 лет, обратился в клинику с жалобами на заложенность левой половины носа и боли в проекции левой верхнечелюстной пазухи. Данные симптомы беспокоили пациента в течение года. По месту жительства неоднократно проводилось противовоспалительное лечение с временным положительным эффектом. Основные этапы лечения и результаты обследований пациента представлены на рис. 1.

В рамках обследования 20.09.2013 была выполнена компьютерная томография (КТ) лицевого отдела черепа, по данным которой выявлено новообразование левой верхнечелюстной пазухи, тотально заполняющее ее просвет, размерами 42 × 55 мм. Опухоль распространялась на левую половину полости носа (с вовлечением всех носовых ходов, деструкцией верхних отделов носовой перегородки) и верхний носовой ход ее правой половины. Новообразование прорастало в ячейки решетчатого лабиринта, тотально заполняя левые и частично правые его отделы, разрушало медиальную стенку левой глазницы на протяжении 19 мм. Наблюдались признаки распространения опухоли в клетчатку орбиты на глубину 4 мм. Новообразование также тотально заполняло левую лобную пазуху. По задней границе опухоль распространялась в левые отделы клиновидной пазухи, проникая в левые отделы носоглотки. Стенки самой верхнечелюстной пазухи были истончены, не исключалось распространение в левую подвисочную ямку (рис. 2).

Выполнена биопсия новообразования. По данным световой микроскопии субэпителиально отмечается разрастание низкодифференцированной опухоли, представленной мелкими округло-овальными клетками. Для уточнения гистогенеза выполнено иммуногистохимическое исследование. Морфологическая картина и иммунофенотип опухоли соответствуют мелкоклеточному нейроэндокринному раку G3; индекс пролиферации Ki-67 равен 80 % (рис. 3).

На междисциплинарном консилиуме с учетом гистологической структуры опухоли и распространенности

Пациент К. Возраст: 54 года. **Диагноз:** рак верхнечелюстной пазухи, стадия cT4N0M0 (G3) / **Patient K. Age:** 54 years.
Diagnosis: stage cT4N0M0 G3 maxillary sinus cancer



Рис. 1. Основные этапы лечения и результаты обследований пациента К. ПХТ – полихимиотерапия; ДЛТ – дистанционная лучевая терапия; КТ – компьютерная томография; МРТ – магнитно-резонансная томография; ИГХ – иммуногистохимическое исследование; ПЭТ/КТ – позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией; ФДГ – фтордезоксиглюкоза

Fig. 1. Basic steps and summary of treatment outcome of the patient K. PCT – polychemotherapy; EBRT – external beam radiotherapy; CT – computed tomography; MRI – magnetic resonance imaging; IHC – immunohistochemical examination; PET/CT – positron emission tomography combined with computed tomography; FDG – fluorodeoxyglucose



Рис. 2. Компьютерная томография лицевого отдела черепа пациента К. от 20.09.2013. Опухоль (показана стрелками) тотально заполняет просвет верхнечелюстной пазухи, распространяется на левую половину полости носа и верхний носовой ход ее правой половины, ячейки решетчатого лабиринта, левую орбиту, левую лобную пазуху, проникает в левые отделы клиновидной пазухи и носоглотки

Fig. 2. Computed tomography scan of the facial bones of patient K. dated 20.09.2013. The tumor (arrows) occupies the whole lumen of the maxillary sinus and invades the left nasal cavity and right upper nasal, ethmoidal labyrinth, left orbit, left frontal sinus, and penetrates left portions of the sphenoid sinus and nasopharynx

процесса был выработан план комплексного лечения, на 1-м этапе которого рекомендовано проведение 3 курсов ПХТ по схеме EP (цисплатин в дозе 75 мг/м² в 1-й день и этопозид в дозе 120 мг/м² в 1–3-й дни с интервалом в 21 день).

С 06.11.2013 по 20.12.2013 проведены 3 курса ПХТ. По данным контрольного обследования был зарегистрирован частичный регресс опухоли, который выражался в уменьшении объема поражения на 42 % по RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, критерии оценки ответа солидных опухолей). По данным КТ лицевого отдела черепа от 23.12.2013: основной массив опухоли определялся в левых отделах ячеек решетчатого лабиринта и левой половине верхнего носового хода (тотально заполнял их; максимальные размеры — в аксиальном сечении: 32 × 19 мм), с минимальным распространением на правые отделы ячеек решетчатого лабиринта (компонент размерами до 9 × 10 мм), с картиной деструкции медиальной стенки глазницы на протяжении 19 мм (при этом параорбитальная клетчатка была свободна) и распространением на левую лобную пазуху (опухоль тотально заполняла ее). По задней границе новообразование распространялось на левую клиновидную пазуху (без признаков проникновения в левые отделы

носоглотки). В левой верхнечелюстной пазухе обнаружен опухолевый компонент размерами 18 × 9 мм, расположенный по медиальной стенке, с пристеночной инфильтрацией до 7 мм (ранее тотально заполнена опухолью), при этом стенки верхнечелюстной пазухи истончены, медиально фрагментарно разрушены. Нижний, средний носовые ходы и подвисочная ямка интактны.

С учетом частичного регресса опухоли было решено провести весь объем запланированной химиотерапии до подключения локальных методов воздействия. С 08.01.2014 по 22.02.2014 проведено еще 3 курса ПХТ, что, однако, не привело к уменьшению размеров новообразования. По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) от 05.03.2014: картина стабилизации заболевания (рис. 4). При эндоскопическом исследовании признаки опухолевой инфильтрации не обнаружены.

На 2-м этапе комбинированного лечения, согласно решению междисциплинарного консилиума, с 10.04.2014 г. по 23.05.2014 г. была проведена дистанционная лучевая терапия по радикальной программе (до суммарной очаговой дозы 69 Гр). Выполнено 3D-конформное облучение с 11 направлений (в том числе некопланарных) на линейном ускорителе, оснащенном многолепестковым коллиматором, с контролем позиционирования пациента (XVI) (рис. 5). Ионизирующим излучением воздействовали на локорегионарную область с прецизионным подведением радикальных доз (RTV69) на области исходного поражения левой верхнечелюстной пазухи, решетчатого лабиринта, носовых ходов, левых отделов носоглотки, левой орбиты, клиновидной и левой лобной пазух. Пациент перенес терапию удовлетворительно, с умеренно выраженным мукозитом и дерматитом II степени по шкале оценки лучевых повреждений RTOG на пике реакций в процессе лечения и в ранние сроки после его завершения. Нарушения зрения после лучевой терапии не отмечено.

При контрольном обследовании в июле 2014 г. по данным МРТ отмечалось утолщение слизистой оболочки левой верхнечелюстной пазухи, похожее на остаточную опухоль, однако без явных признаков массива новообразования (рис. 6). С учетом клинической ситуации, в том числе потенциального объема и инвалидизирующего характера возможной операции, на междисциплинарном консилиуме было принято решение о строгом динамическом наблюдении за пациентом и его повторном обследовании в ближайшее время. В ходе наблюдения было выявлено, что обнаруженные изменения сохранились, поэтому в октябре 2014 г. была выполнена лечебно-диагностическая трансназальная операция (удалены suspicious участки в области левой верхнечелюстной пазухи). По данным планового морфологического исследования опухолевой ткани не обнаружено, выявлены фрагменты слизистой оболочки с гранулирующей основой, обломки кости (без опухолевого роста в пределах данного материала). Пациент остался под наблюдением (контроль 1 раз в 2 мес).

По данным МРТ, выполненной в ноябре 2014 г., картина оставалась стабильной. При очередном контрольном обследовании (позитронно-эмиссионная томография с КТ от 23.01.2015) в левых отделах лобной пазухи, ячейках решетчатого лабиринта слева отмечено утолщение слизистой до 4–7 мм без достоверных признаков патологического гиперметаболизма фтордезоксиглюкозы. Выявлено, что левая верхнечелюстная пазуха тотально заполнена патологическим содержимым плотностью 28–31 НУ, также без явных признаков патологического гиперметаболизма. Однако, учитывая вышеописанную динамику, было решено выполнить биопсию из suspicious областей. По данным планового морфологического исследования от 18.02.15 опухолевой ткани не выявлено. Пациент оставлен под динамическим наблюдением, которое

длилось более 6 лет. Признаков локального рецидивирования и отдаленного метастазирования не выявлено (рис. 7). Пациент чувствует себя удовлетворительно, периодически предъявляет жалобы на появление прозрачного отделяемого из полости носа. За время наблюдения было отмечено 3 эпизода клинически выраженного синусита, успешно консервативно купированного усилиями отоларингологов. Ухудшения зрения не отмечено. Мужчина социально активен, работает по настоящее время.

Обсуждение

Согласно данным метаанализа, на сегодняшний день в литературе описан всего 701 случай нейроэндокринных опухолей синоназального тракта [5]. И хотя нейроэндокринные клетки присутствуют во всех

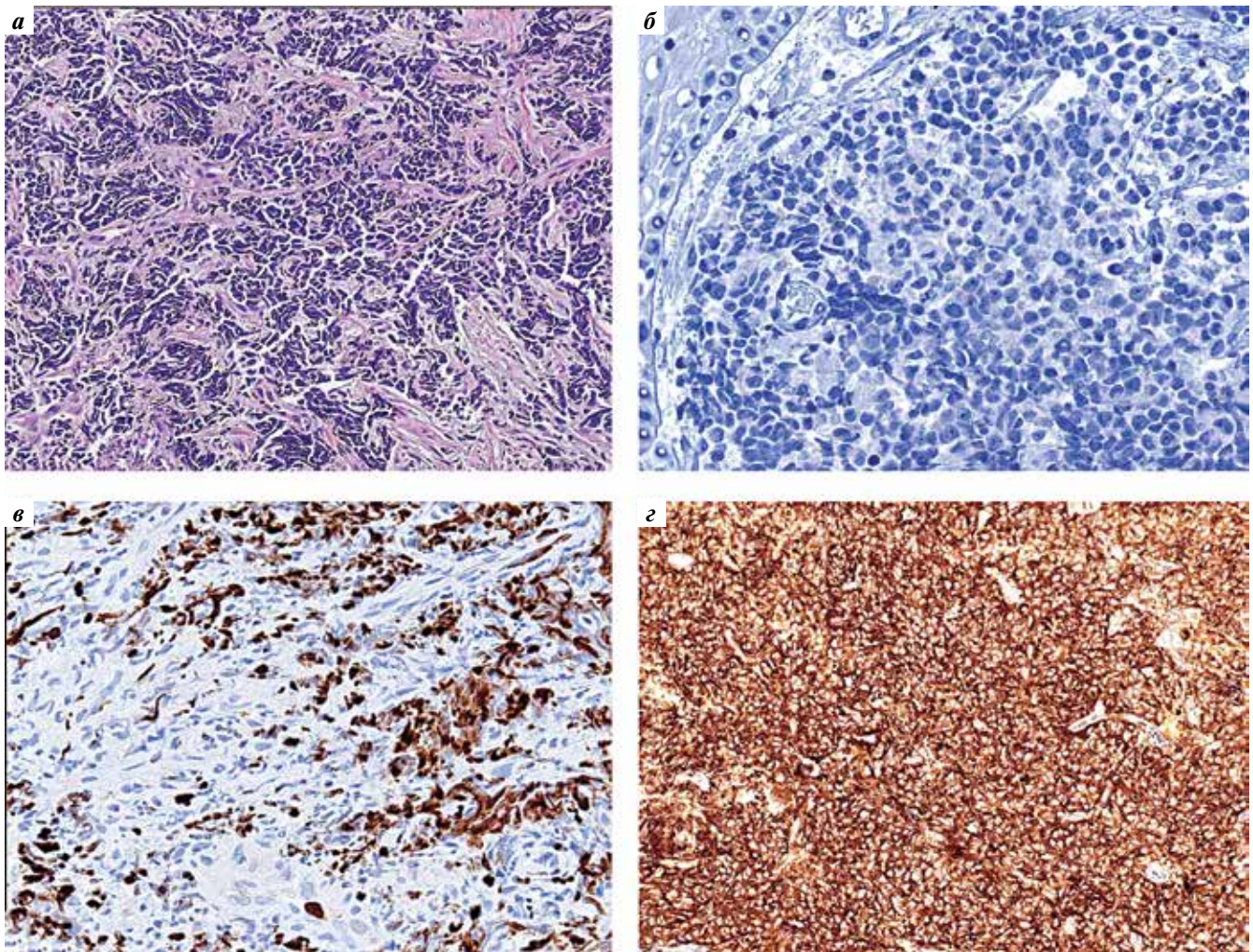


Рис. 3. Гистологический материал опухоли ($\times 200$): а — гематоксин/эозин; клетки опухоли относительно крупные, с гиперхромными ядрами и высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением, формируют трабекулярные и розеточные структуры, с фокусами по типу краш-синдрома; б — хромогранин (—); в — индекс пролиферации Ki-67 — 80 % (ядерное темно-коричневое окрашивание); г — CK-pap — диффузное интенсивное окрашивание мембран клеток

Fig. 3. Histological micrographs of the tumor ($\times 200$): а — hematoxylin/eosin; tumor cells are relatively large, with hyperchromatic nuclei and high nuclear-to-cytoplasmic ratio form trabeculae and rosette-like structures, with foci of the crush syndrome type; б — chromogranin (—); в — Ki-67 — 80 %; г — CK-pap — diffuse intensive staining of cell membranes



Рис. 4. Магнитно-резонансная томография лицевого отдела черепа пациента К. от 05.03.2014 (после 6 курсов полихимиотерапии по схеме ЕР). В левой верхнечелюстной пазухе визуализируется остаточная опухоль размерами 18×9 мм, расположенная по медиальной стенке, с пристеночной инфильтрацией до 7 мм

Fig. 4. Magnetic resonance image of the facial bones of patient K. dated 05.03.2014 (after 6 cycles of ER polychemotherapy). The left maxillary sinus contains a 18×9 mm residual tumor located along the medial wall, with parietal infiltration up to 7 mm

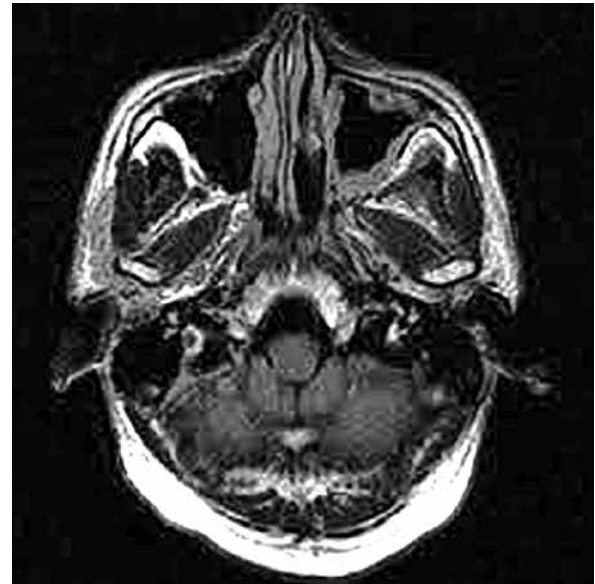


Рис. 6. Магнитно-резонансная томография лицевого отдела черепа пациента К. от 10.07.2014 (после 6 курсов полихимиотерапии по схеме ЕР + дистанционная лучевая терапия). Отмечается утолщение слизистой оболочки верхнечелюстной пазухи, похожее на резидуальную опухоль

Fig. 6. Magnetic resonance image of the facial bones of patient K. dated 10.07.2014 (after 6 cycles of ER polychemotherapy and external beam radiotherapy). Maxillary sinus mucosa is thickened, which resembles a residual tumor

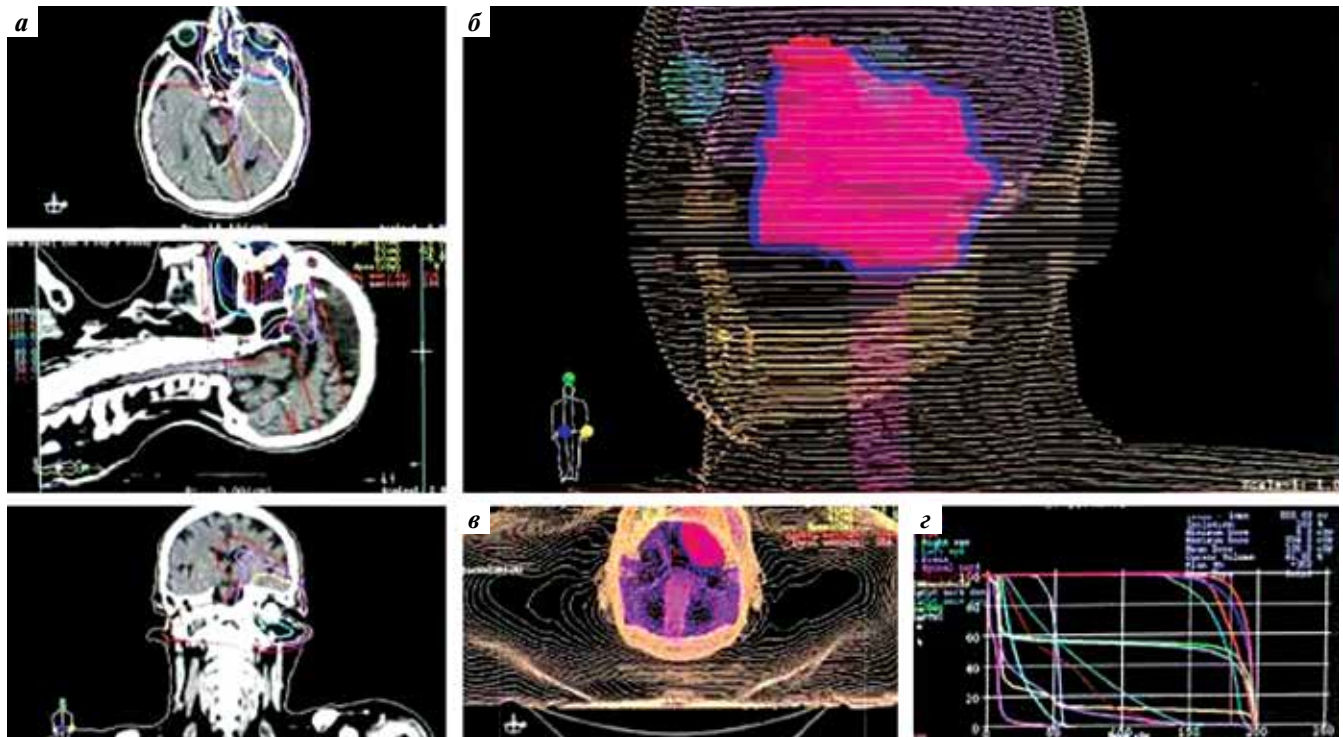


Рис. 5. Компьютерная томография пациента К. с предлучевым планированием: а — распределение изодоз во фронтальной, сагитальной и аксиальной проекциях; б — 3D-модель оконтуренных структур и мишени облучения (вид сбоку); в — 3D-модель оконтуренных структур и мишени облучения (вид сверху); г — гистограмма дозовой нагрузки

Fig. 5. Computed tomography scan of patient K. with mapping: а — distribution of isodoses in frontal, sagittal, and axial projections; б — 3D model of contoured structures and radiation target (lateral view); в — 3D model of contoured structures and radiation target (axial view); г — dose histogram

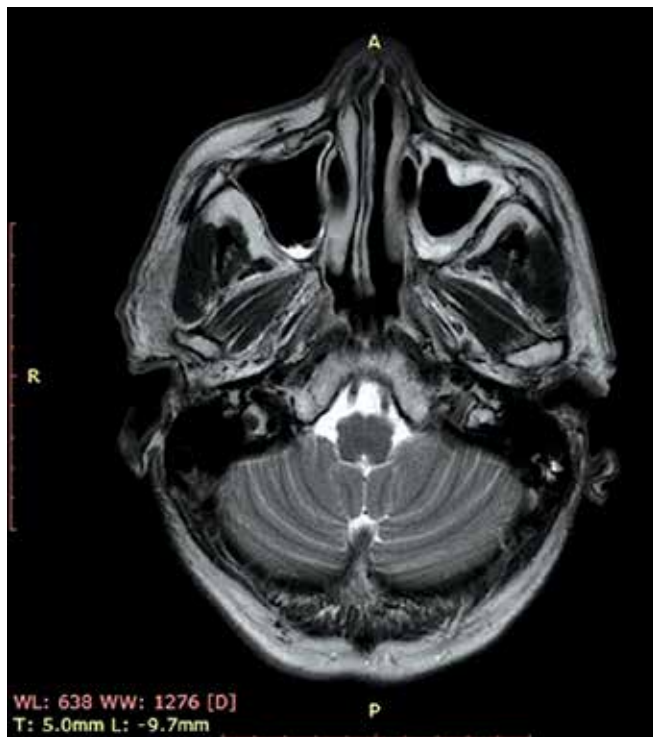


Рис. 7. Магнитно-резонансная томография лицевого отдела черепа пациента К. от 22.05.2020 (через 6 лет после проведения последнего этапа комбинированного лечения). Признаки локального рецидива не выявлены

Fig. 7. Magnetic resonance image of the facial bones of patient K. dated 22.05.2020 (6 years after the latest stage of comprehensive treatment). No signs of local recurrence

органах человека, формируя так называемую диффузную нейроэндокринную сеть, в большинстве случаев основной локализацией злокачественных новообразований диффузной эндокринной системы являются легкие и желудочно-кишечный тракт. Мелкоклеточный рак придаточных пазух и полости носа впервые был описан в 1965 г. [7], но в качестве отдельной нозологической единицы выделен лишь в 1982 г. благодаря работе патолога Е. Silva [8]. Согласно классификации опухолей Всемирной организации здравоохранения (2005 г.), нейроэндокринные опухоли придаточных пазух и полости носа в зависимости от степени дифференцировки подразделяются на типичные и атипичные карциноиды (высоко- и умеренно дифференцированные опухоли — 18,1 % случаев) и низкодифференцированные опухоли (крупно- и мелкоклеточный нейроэндокринный рак — 65,5 и 16,4 % случаев соответственно) [9]. Средний возраст пациентов с этой патологией на момент диагностики заболевания колеблется в пределах 50–60 лет. У мужчин нейроэндокринные опухоли придаточных пазух и полости носа возникают немного чаще, чем у женщин. В отличие от плоскоклеточного рака, нейроэндокринные опухоли в основном локализуются в решетчатом лабиринте. Взаимосвязь риска развития заболевания и таких факторов, как курение,

инфицирование вирусом Эпштейна–Барр и профессиональная деятельность пациента, не установлена. Гормонопродуцирующие опухоли были выявлены всего в 1,4 % случаев, при этом отмечалась повышенная секреция адренокортикотропного гормона, кальцитонина, серотонина и антидиуретического гормона [10].

В 75 % случаев на момент диагностики заболевания распространенность опухолевого процесса соответствовала IV стадии, при этом максимальное число локализованных форм рака (около 30 %) диагностировалось при высоко- и умеренно дифференцированных опухолях [5]. Однако по данным мультифакторного анализа показатели выживаемости не коррелируют со стадией заболевания, что ограничивает предиктивную ценность классификации TNM (Tumor, Nodus and Metastasis) 8-го пересмотра.

На сегодняшний день в 74 % случаев при лечении пациентов с нейроэндокринными опухолями синоназального тракта применяется мультимодальный подход. При этом чаще всего используются тримодальная комбинация (38,7 % случаев) и ХЛТ (36,6 % случаев). Чуть реже применяется сочетание хирургического лечения с последующей лучевой терапией (22,7 % случаев). И только небольшое число пациентов получают и хирургическое лечение, и химиотерапию (3,1 % случаев) [5].

В 80-х годах прошлого века проведение операции, а затем — лучевой терапии было стандартным подходом в лечении мелкоклеточных опухолей придаточных пазух и полости носа. В конце 90-х годов 2 независимых исследования продемонстрировали весьма обнадеживающие результаты при использовании индукционной ПХТ с применением цисплатина и этопозиды. Выраженный положительный эффект был достигнут даже у больных с крайне распространенным опухолевым процессом [11, 12]. Е. Babin и соавт. на основании полученных результатов разработали лечебный протокол с использованием индукционной ПХТ, который был опубликован в 2003 г. на 35-м конгрессе французского общества челюстно-лицевых хирургов [13]. Однако исследования последних лет продемонстрировали другие результаты: первичная операция с последующей ХЛТ ассоциировалась с лучшим локальным контролем и увеличением показателей общей выживаемости вне зависимости от степени дифференцировки опухоли [14–16]. И все же следует отметить, что в большинстве случаев нейроэндокринные опухоли синоназальной локализации диагностируются на поздних стадиях заболевания, когда процесс распространяется на орбиту, основание черепа и головной мозг. Возможность выполнения радикальной операции на 1-м этапе в таком случае представляется весьма сомнительной, а объем вмешательства носит потенциально инвалидизирующий характер. Все это обуславливает необходимость поиска альтернативных подходов к ведению этой

категории больных с применением лекарственного и лучевого лечения.

В нашем клиническом наблюдении в связи с исходным вовлечением в опухолевый процесс орбиты, решетчатого лабиринта, лобной и клиновидной пазух было принято решение отказаться от выполнения циторедуктивной операции на 1-м этапе в пользу проведения последовательной ХЛТ. Несмотря на столь выраженный массив опухоли, консервативное лечение имело выраженный положительный эффект: наблюдалась полная резорбция опухоли, что было подтвержде-

но гистологическими исследованиями. В результате это позволило избежать выполнения калечащей операции.

Таким образом, исследование потенциальных возможностей применения индукционной химиотерапии в качестве 1-го этапа мультидисциплинарного подхода в лечении пациентов с местно-распространенными нейроэндокринными опухолями синоназального тракта с последующим решением вопроса о проведении операции или лучевой терапии является, на наш взгляд, перспективной и актуальной задачей современной онкологии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Thompson L.D.R. Sinonasal carcinomas. *Current Diagnostic Pathol* 2006;12:40–53. DOI: 10.1016/j.cdip.2005.10.009.
2. Shah J., Patel S., Singh B., Wong R. *Head and neck surgery and oncology*. 5th ed. Elsevier Mosby, 2020. 896 p. DOI: 10.3342/kjorl-hns.2012.55.12.805.
3. *Head and neck cancer. Multimodality management*. 2nd ed. Ed. by J. Bernier. Springer International Publishing Switzerland, 2016. 859 p. DOI: 10.1007/978-3-319-27601-4.
4. Hansen E.K., Roach M. *Handbook of evidence-based radiation oncology*. 3rd ed. Springer International Publishing AG, 2018. 926 p. DOI: 10.1007/978-3-319-62642-0.
5. Van der Laan T.P., Iepsema R., Witjes M.J.H. et al. Meta-analysis of 701 published cases of sinonasal neuroendocrine carcinoma: the importance of differentiation grade in determining treatment strategy. *Oral Oncol* 2016;63:1–9. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2016.10.002.
6. Rosenthal D.I., Barker J.L.Jr., El-Naggar A.K. et al. Sinonasal malignancies with neuroendocrine differentiation: patterns of failure according to histologic phenotype. *Cancer* 2004;101(11):2567–73. DOI: 10.1002/cncr.20693.
7. Raychowdhuri R.N. Oat-cell carcinoma and paranasal sinuses. *J Laryngol Otol* 1965;79(3):253–5. DOI: 10.1017/S0022215100063660.
8. Silva E.G., Butler J.J., MacKay B., Goepfert H. Neuroblastomas and neuroendocrine carcinomas of the nasal cavity. A proposed new classification. *Cancer* 1982;50(11):2388–405. DOI: 10.1002/1097-0142(19821201)50:11<2388::aid-cncr2820501126>3.0.co;2-k.
9. Thompson L. Pathology and genetics head and neck. *Ear Nose Throat J* 2006;85(2):74.
10. Renner G. Small cell carcinoma of the head and neck: a review. *Semin Oncol* 2007;34(1):3–14. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2006.10.024.
11. Fitzek M.M., Thornton A.F., Varvares M. et al. Neuroendocrine tumors of the sinonasal tract: results of a prospective study incorporating chemotherapy, surgery, and combined proton-photon radiotherapy. *Cancer* 2002;94(10):2623–34. DOI: 10.1002/cncr.10537.
12. Bhattacharyya N., Thornton A.F., Joseph M.P. et al. Successful treatment of esthesioneuroblastoma and neuroendocrine carcinoma with combined chemotherapy and proton radiation: results in 9 cases. *Arch Otolaryngol* 1997;123(1):34–40. DOI: 10.1001/archotol.1997.01900010038005.
13. Babin E., Rouleau V., Vedrine P.O. et al. Small cell neuroendocrine carcinoma of the nasal cavity and paranasal sinuses. *J Laryngol Otol* 2006;120(4):289–97. DOI: 10.1017/S0022215106000594.
14. Likhacheva A., Rosenthal D.I., Hanna E. et al. Sinonasal neuroendocrine carcinoma: impact of differentiation status on response and outcome. *Head Neck Oncol* 2011;3:32. DOI: 10.1186/1758-3284-3-32.
15. Chang C.F., Li W.Y., Shu C.H., Ho C.Y. Sino-nasal neuro-endocrine carcinoma. *Acta Oto-Laryngologica* 2010;130(3):392–7. DOI: 10.1080/00016480903148274.
16. Qian G.H., Shang J.B., Wang K.J., Tan Z. Diagnosis and treatment of 11 cases with sinonasal neuroendocrine carcinoma. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi* 2011;46(12):1033–5. [In Chinese].

Вклад авторов

Т.И. Дешкина: получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
Л.В. Болотина, А.В. Бойко, А.П. Поляков, А.А. Феденко: научное редактирование, научное консультирование;
А.Р. Геворков, В.С. Суркова, А.Л. Корниетская: получение данных для анализа;
М.В. Седова: обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

T.I. Deshkina: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, reviewing publications on the article's theme, article writing;
L.V. Bolotina, A.V. Boyko, A.P. Polyakov, A.A. Fedenko: scientific editing of the article, scientific advice;
A.R. Gevorgov, V.S. Surkova, A.L. Kornetskaya: obtaining data for analysis;
M.V. Sedova: reviewing publications on the article's theme.

ORCID авторов / ORCID of authors

Т.И. Дешкина / T.I. Deshkina: <https://orcid.org/0000-0002-3371-7548>
Л.В. Болотина / L.V. Bolotina: <https://orcid.org/0000-0003-4879-2687>
А.Р. Геворков / A.R. Gevorgov: <https://orcid.org/0000-0002-9181-7811>
А.В. Бойко / A.V. Boyko: <https://orcid.org/0000-0003-1766-0059>

В.С. Суркова / V.S. Surkova: <https://orcid.org/0000-0002-2674-0416>

М.В. Седова / M.V. Sedova: <https://orcid.org/0000-0001-5999-3164>

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

А.Л. Корниецкая / A.L. Kornietskaya: <https://orcid.org/0000-0003-0092-0459>

А.А. Феденко / A.A. Fedenko: <https://orcid.org/0000-0003-4927-5585>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of his data.

Статья поступила: 14.10.2021. **Принята к публикации:** 08.11.2021.

Article submitted: 14.10.2021. **Accepted for publication:** 08.11.2021.

DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-4-119-130



Исторические аспекты и современные концепции в лечении больных дифференцированным раком щитовидной железы, рефрактерным к терапии радиоактивным йодом

Е.В. Бородавина, В.В. Крылов, П.А. Исаев, А.Ю. Шуринов, А.А. Родичев

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

Контакты: Екатерина Владимировна Бородавина smysymrik2007@yandex.ru

Радиойодтерапия является одним из важнейших составных элементов комбинированного лечения больных дифференцированным раком щитовидной железы. Чаще всего она применяется у пациентов с умеренным и высоким риском развития рецидива заболевания, а также в случае наличия отдаленных метастазов. Однако в 10–15 % случаев ответа на радиойодтерапию не отмечается, или рак щитовидной железы прогрессирует на фоне проводимого лечения, т.е. наблюдается радиойодрефрактерность, что значительно ухудшает прогноз. При прогрессирующем радиойодрефрактерном дифференцированном раке щитовидной железы показана таргетная терапия ингибиторами тирозинкиназы. В данном обзоре рассматриваются критерии радиойодрефрактерности и необходимости назначения таргетной терапии, а также приводятся результаты клинических исследований различных ингибиторов тирозинкиназы. Сегодня наиболее изученным таргетным препаратом, зарегистрированным для лечения радиойодрефрактерного дифференцированного рака щитовидной железы на территории России, является леватиниб. Клиническое исследование SELECT продемонстрировало его высокую эффективность: отмечено улучшение показателей выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости. В результате леватиниб был включен в международные и российские клинические рекомендации по ведению данной группы пациентов как препарат 1-й линии таргетной терапии.

Ключевые слова: рак щитовидной железы, радиойодрефрактерность, таргетная терапия, ингибиторы тирозинкиназы, леватиниб

Для цитирования: Бородавина Е.В., Крылов В.В., Исаев П.А. и др. Исторические аспекты и современные концепции в лечении больных дифференцированным раком щитовидной железы, рефрактерным к терапии радиоактивным йодом. Опухоли головы и шеи 2021;11(4):119–30. DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-4-119-130.

Historical aspects and modern concepts in the treatment of patients with differentiated thyroid cancer, refractory to radioactive iodine therapy

E. V. Borodavina, V. V. Krylov, P. A. Isaev, A. Yu. Shurinov, A. A. Rodichev

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

Contacts: Ekaterina Vladimirovna Borodavina smysymrik2007@yandex.ru

Radioiodine therapy for differentiated thyroid cancer has been used for a long time, mainly in patients of intermediate and high risk, as well as in the presence of distant metastases. However, about 30–40 % of patients are refractory to radioiodine therapy, which significantly worsens the prognosis. In patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer, therapy with targeted agents, primarily tyrosine kinase inhibitors, is indicated. This review addresses the criteria for refractoriness and criteria for prescription of targeted therapy, and presents the results of clinical studies of the targeted agents used. As of today, lenvatinib is the most well-known targeted agent.

In particular. In SELECT trial lenvatinib demonstrated efficacy in terms of progression-free survival and overall survival in patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer. As a result, lenvatinib was included in the international and Russian clinical guidelines for the management of this group of patients as a drug of the 1st line of targeted therapy.

Key words: thyroid cancer, radioiodine refractoriness, targeted therapy, tyrosine kinase inhibitors, lenvatinib

For citation: Borodavina E.V., Krylov V.V., Isaev P.A. et al. Historical aspects and modern concepts in the treatment of patients with differentiated thyroid cancer, refractory to radioactive iodine therapy. *Opekholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2021;11(4):119–30. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-4-119-130.

Введение

В последние годы в связи с улучшением качества диагностики и проведением эффективных скрининговых программ увеличилось число выявленных случаев дифференцированного рака щитовидной железы (РЩЖ). При установленном на ранней стадии диагнозе 5-летняя выживаемость достигает 90 %, однако при распространенных процессах она значительно ниже [1, 2]. Современное лечение дифференцированного РЩЖ включает в себя хирургическое удаление щитовидной железы, проведение радиоiodтерапии (РЙТ) с последующей гормонотерапией левотироксином [3, 4]. Определение показаний к РЙТ основывается на стратификации риска рецидива и персистенции заболевания. В течение последних 15 лет ведущие мировые профессиональные сообщества неоднократно пересматривали подходы к названным проблемам. Значимыми нововведениями стали учет мутационного профиля опухоли (наличия специфических опухолевых мутаций) и использование тераностического подхода.

Радиоiodтерапия включает 3 направления: аблацию остаточной тиреоидной ткани, лечение резидуальной опухоли и отдаленных метастазов. Эти терапевтические опции отличаются величинами вводимых активностей ^{131}I , что логично с точки зрения необходимости персонализации лечения. Комбинированная терапия, включающая хирургический этап (удаление щитовидной железы и пораженных лимфатических узлов) и последующее проведение РЙТ, применяется в группах умеренного и высокого риска возникновения рецидива, а также при наличии отдаленных метастазов [1–3]. В группе больных дифференцированным РЩЖ, имеющих низкий риск развития рецидива, данная терапия не продемонстрировала положительного влияния на увеличение показателей выживаемости, однако она подходит отдельным пациентам, что определяется индивидуально [2, 3].

Терапия радиоактивным йодом

Радиоiodтерапия у пациентов с дифференцированным РЩЖ применяется уже более 70 лет. Первое сообщение о феномене накопления $^{130}\text{I}/^{131}\text{I}$ в метастатическом очаге дифференцированного РЩЖ опубликовано А. Keston и соавт. в 1942 г. [5, 6]. В 1946 г. было налажено производство ^{131}I , и этот препарат стал до-

ступен [6]. S. Seidlin и соавт. опубликовали серию сообщений об успешном применении РЙТ для диагностики и лечения дифференцированного РЩЖ у пациента в течение 6 лет [7, 8]. В 1951 г. терапия с применением ^{131}I была одобрена Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA).

В нашей стране РЙТ использовалась для диагностики и лечения тиреотоксикоза с 50-х гг. XX в. С 1982 г. она стала широко применяться для лечения дифференцированного РЩЖ на базе специализированного отделения радиохирургического лечения открытыми радионуклидами Института медицинской радиологии Академии медицинских наук СССР (ныне — Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии»). До 2010 г. на территории России существовали только 2 центра, где проводилась РЙТ при дифференцированном РЩЖ: упомянутый выше центр в Обнинске и кафедра радиологии Российской медицинской академии непрерывного медицинского образования (Москва). Терапия радиоактивным йодом в нашей стране в те годы была малодоступна. Пациенты ожидали своей очереди на лечение много месяцев (иногда около года) или были вынуждены лечиться за рубежом. В 2009 г. были изменены требования отечественных норм радиационной безопасности (НРБ-99/2009), что позволило более активно применять РЙТ. Вслед за этим начали открываться новые центры, в которых стало возможным лечение радиоактивным йодом. Отделения радионуклидной терапии были созданы в Москве (ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии», ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»), Челябинске, Красноярске, Архангельске, Тюмени и Казани. В 2021 г. начали работать новые отделения радионуклидной терапии в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Блохина (Москва), Федеральном научно-клиническом центре медицинской радиологии и онкологии Федерального медико-биологического агентства России (Дмитровград), АО «Медицина» (Химки).

Принцип РЙТ при дифференцированном РЩЖ основан на природной способности тиреоидных клеток, в том числе пораженных дифференцированным РЩЖ, к захвату и избирательному накоплению

радиоактивного йода. Описанное явление наблюдается примерно у 60–70 % пациентов, что определяет терапевтическую эффективность ^{131}I при дифференцированном РЩЖ. В первую очередь это больные молодого возраста с небольшими метастатическими очагами [9, 10]. Радиойодтерапия может быть использована для лечения радиойодпозитивных остатков опухоли, а также лимфатических узлов и отдаленных метастазов, а также при паллиативном ведении пациентов при метастатическом поражении костей [3, 11].

Следует учесть, что примерно у 30–40 % пациентов даже при самом правильном проведении РЙТ развивается радиойодрефрактерность. Это значительно ухудшает прогноз: продолжительность жизни больных с радиойодрефрактерным дифференцированным РЩЖ составляет 2,5–3,5 года с момента постановки диагноза [12, 13].

Критерии радиойодрефрактерности

Еще 20 лет назад понятие «радиойодрефрактерность» не было признанным термином. Не существовало и действенных инструментов для лечения больных дифференцированным РЩЖ. В сентябре 2012 г. состоялся международный экспертный совет, в рамках которого были согласованы определение и алгоритм лечения при радиойодрефрактерном дифференцированном РЩЖ [14]. Пациенты с данной патологией были разделены на 4 категории:

- 1) больные с метастазами, не накапливающими изначально радиоактивный йод;
- 2) пациенты, у которых опухолевые очаги, поглощающие радиоактивный йод, теряют способность его поглощать;
- 3) больные, у которых метастатические очаги имеют разную способность к включению радиоактивного йода;
- 4) пациенты с прогрессированием метастазов, несмотря на то что радиоактивный йод поглощается [14].

В этих случаях дальнейшая терапия радиоактивным йодом неэффективна.

Менее ясна ситуация, когда радиоактивный йод поглощается во всех очагах поражения на протяжении нескольких курсов РЙТ, но положительная динамика не наблюдается. При этом не происходит и прогрессирования заболевания согласно критериям RECIST 1.1. Вероятность излечения таких больных при дальнейшем продолжении РЙТ низка, а побочные эффекты могут значительно усилиться в процессе ее продолжения, включая риск развития вторичных опухолевых очагов и лейкозиев. Международные эксперты пока не пришли к однозначному выводу, стоит ли считать этих пациентов рефрактерными к РЙТ [9, 14–16].

Также существует небольшая подгруппа пациентов с прогрессирующим дифференцированным РЩЖ, у которых тиреоидэктомия не представляется возмож-

ной. Радиотерапия таким больным обычно не назначается, поскольку нормально функционирующая тиреоидная ткань не позволяет радиоактивному йоду значимо накапливаться в опухолевых очагах, имеющих меньшую йодпоглотительную способность. Тактика ведения этих больных должна быть такой же, как и пациентов с радиойодрефрактерным раком [14].

На основе консенсуса экспертного совета 2012 г. в рекомендациях Американской и Европейской тиреоидологических ассоциаций, а также в практических рекомендациях Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) были сформулированы критерии рефрактерности дифференцированного РЩЖ к РЙТ. Согласно данным критериям, дифференцированный РЩЖ следует считать рефрактерным к РЙТ при наличии 1 или нескольких признаков, в числе которых:

- наличие нерезектабельного очага дифференцированного РЩЖ, не подлежащего хирургическому удалению, визуализируемого с помощью компьютерной, магнитно-резонансной или позитронно-эмиссионной томографии с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой и не накапливающего ^{131}I после введения высоких терапевтических активностей, наблюдающегося на постлечебной скintiграфии всего тела (желательно с использованием однофотонной эмиссионной компьютерной томографии/компьютерной томографии);
- доказанное (согласно системе RECIST 1.1) прогрессирование опухолевого процесса через ≤ 12 мес на фоне РЙТ активностями $\leq 3,7$ ГБк при условии успешно аблацированного тиреоидного остатка;
- отсутствие регрессии очагов опухоли при суммарной лечебной активности радиоактивного йода более 22 ГБк (600 мКи) [14, 17, 18].

Установление факта радиойодрефрактерности само по себе не является поводом для замены РЙТ другим видом лечения. Больные довольно длительное время могут находиться под динамическим наблюдением с прицельным контролем за целевыми очагами.

В случае установленного радиойодрефрактерного дифференцированного РЩЖ с доказанным прогрессированием по RECIST 1.1 рассматривается назначение мультикиназных ингибиторов. Основными критериями применения таргетной терапии при дифференцированном РЩЖ, рефрактерном к РЙТ, являются наличие очагов диаметром более 1 см, прогрессирование опухоли (по RECIST 1.1) в течение 12 мес с симптоматическими проявлениями прогрессирования или риском развития локальных осложнений. Несмотря на свою очевидность, очень важны дополнительные критерии для назначения таргетной терапии. В первую очередь к ним относятся хороший функциональный статус пациента, отсутствие противопоказаний к лечению, приверженность больного к терапии и возможность наблюдения за ним [19].

Алгоритм наблюдения за пациентом и принятия решения о начале таргетной терапии при дифференцированном РЩЖ, рефрактерном к РИТ, представлен на рис. 1 [20]. Он основывается на 4 критических вопросах, включающих вопрос о достижении так называемой переломной точки, в которой оцениваются показатели объема и скорости прогрессирования метастатического поражения (см. таблицу). При этом учитывается зависимость размеров опухолевого очага и динамики его удвоения. Важно понимать: чем больше размеры опухоли, тем медленнее будут увеличиваться ее размеры. Иначе говоря, больные, у которых диа-

метр опухоли удваивается очень быстро (<1 года), должны рассматриваться как кандидаты для терапии мультикиназными ингибиторами. Пациентам с более длительным периодом удвоения диаметра (1–4 года) можно не назначать терапию, пока размер новообразования не достигнет 1,5–2 см. Безусловно, дополнительно учитываются общий объем опухоли, симптомы, локализация заболевания и предпочтения больного.

Химиотерапия

В недалеком прошлом при нерезектабельности опухоли, рефрактерности к РИТ, неэффективности

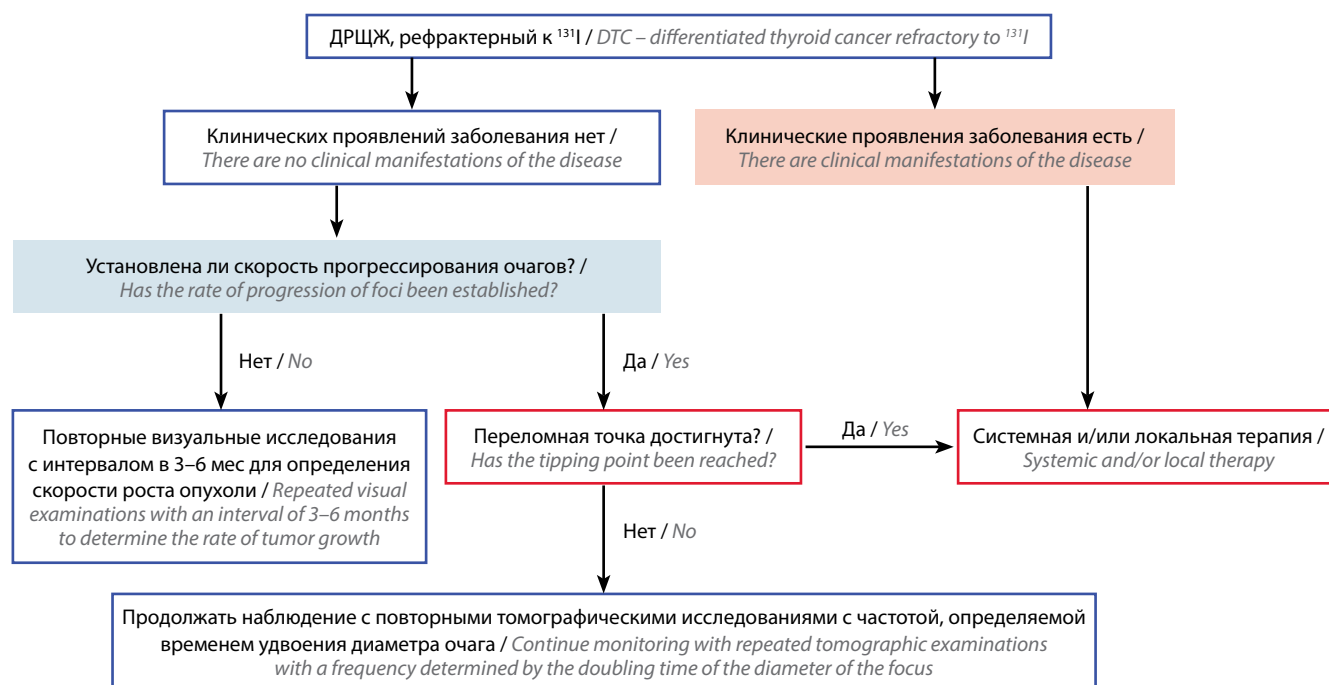


Рис. 1. Алгоритм наблюдения за пациентом и принятия решения о начале таргетной терапии при радиоiodрефрактерном дифференцированном раке щитовидной железы [20]. ДРЩЖ — дифференцированный рак щитовидной железы

Fig. 1. An algorithm for monitoring the patient and making a decision on the initiation of targeted therapy for radioiodrefractory differentiated thyroid cancer [20]. DTC — differentiated thyroid cancer

Взаимосвязь размеров опухолевого очага и динамики нарастания удвоения этого очага [20]

The relationship between the size of the tumor focus and the dynamics of the doubling of this focus [20]

Время удвоения диаметра опухолевого очага, лет The time of doubling the diameter of the tumor focus, years	Увеличение максимального диаметра опухолевого очага в год, % Increase in the maximum diameter of the tumor focus per year, %	Диаметр метастатического очага, побуждающего к рассмотрению терапии мультикиназными ингибиторами, см The diameter of the metastatic focus, prompting the consideration of therapy with multikinase inhibitors, cm	Объем опухоли, мл Tumor volume, ml
<1	100	≈1	0,5
1–2	40–100	1,0–1,5	0,5–1,8
2–4	20–40	1,5–2,0	1,8–4,2
>4	<20	Обычно не указывается Usually not specified	—

дистанционной лучевой терапии, а также при бурном прогрессировании процесса назначалась химиотерапия. Для лечения РЩЖ применяли различные группы препаратов с разными механизмами действия: антиметаболиты, алкалоиды, алкилирующие соединения, препараты платины, ингибиторы образования гормонов, антибиотики антрациклинового ряда (прежде всего доксорубин). Предпринимались попытки монокимиотерапии больных распространенным дифференцированным РЩЖ с использованием блеомицина, винкристина, дакарбазина, метотрексата, циклофосфамида, этопозиды. В целом механизм действия данных соединений связан с нарушением синтеза и функций ДНК и РНК: антиметаболиты способны включаться в цепь нуклеиновых кислот и нарушать обмен веществ в опухолевых клетках; алкилирующие препараты нарушают синтез ДНК и в меньшей степени РНК, блокируя митотическое деление клеток; ингибиторы образования гормонов обеспечивают блокаду соответствующих рецепторов; антибиотики антрациклинового ряда ингибируют ДНК- и РНК-полимеразы, что приводит к разрыву цепей ДНК и образованию свободных радикалов, а также к формированию алкилирующих метаболитов из молекулы антрациклина. Следует отметить, что результаты клинических исследований не продемонстрировали эффективности монотерапии [21, 22].

Включение доксорубина в комбинированные схемы обеспечивало достижение непродолжительного (менее 6 мес) объективного ответа только у 36–64 % пациентов с дифференцированным РЩЖ при значительной токсичности (III степени или выше). Кроме того, необходимо отметить отсутствие оптимального дизайна большинства клинических исследований применения химиотерапии (малое количество пациентов и отсутствие контрольных групп) [21, 23].

Развитие молекулярной онкологии, углубленные исследования механизмов канцерогенеза позволили внедрить в клиническую практику специфичные таргетные препараты, потенциальными мишенями которых являются молекулярные механизмы и сигнальные пути, стимулирующие пролиферацию раковых клеток и ангиогенез. Данные лекарственные средства продемонстрировали большую эффективность и безопасность по сравнению с традиционной химиотерапией.

Таргетные препараты

Сорафениб. В 2013–2014 гг. European Medicines Agency (EMA) и FDA был одобрен первый таргетный препарат для лечения рефрактерного к РИТ дифференцированного РЩЖ — сорафениб. Он является мультитаргетным тирозинкиназным ингибитором (ТКИ) и влияет на несколько молекулярных сигналов, участвующих в патогенезе РЩЖ: сигнальные пути RAS и BRAF/MEK/ERK; лигандзависимую активацию тирозинкиназы рецептора RET/PTC; пути, включающие

фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), тромбоцитарный фактор роста (PDGF) и рецепторную тирозинкиназу [24, 25].

Применение сорафениба при прогрессирующем дифференцированном РЩЖ изучалось в рамках многоцентрового исследования DECISION [24]. Препарат достоверно увеличивал выживаемость без прогрессирования (ВБП) на 70 % по сравнению с плацебо (относительный риск (ОР) — 0,587; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,454–0,758; $p < 0,0001$). Медиана ВБП составила 10,8 мес в группе пациентов, получавших сорафениб ($n = 207$), и 5,8 мес — в группе пациентов, получавших плацебо ($n = 210$). Основными побочными эффектами (I–IV степени), ассоциированными с приемом препарата, были ладонно-подошвенная кожная реакция (76,3 %), диарея (68,6 %) и артериальная гипертензия (40,6 %). Следует отметить, что пока нет достаточных доказательств улучшения показателей общей выживаемости (ОВ) при использовании сорафениба.

Вандетаниб. Это пероральный мультитаргетный ТКИ, обладающий высокой активностью в отношении гена *RET*, рецепторов эндотелиальных факторов роста (VEGFR) и эпидермального рецептора фактора роста (EGFR) [26]. Вандетаниб является первым препаратом, одобренным для лечения взрослых пациентов с симптоматическим нерезектабельным местно-распространенным и метастатическим медулярным РЩЖ на основании обнадеживающих результатов многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого исследования ZETA. Оно показало достоверную разницу показателей объективного и биохимического ответов, контроля над заболеванием, а также значительное продление ВБП при приеме данного лекарственного средства и назначении плацебо (30,5 и 19,3 мес соответственно; $p = 0,001$) [25, 27]. Таким образом, вандетаниб способен не только остановить рост, но и вызвать уменьшение опухоли с последующим сокращением объема метастатических поражений.

В настоящее время исследования эффективности вандетаниба при рефрактерном к РИТ дифференцированном РЩЖ II фазы продемонстрировали обнадеживающие результаты. Также сейчас изучаются эффективность и безопасность данного препарата при его назначении пациентам с дифференцированным РЩЖ (исследование VERIFY). Промежуточные результаты VERIFY оказались не столь многообещающими. В частности, не было продемонстрировано улучшения показателей ОВ. Ограничением данного исследования является то, что для включения в него пациенты должны быть «наивными» в отношении любого другого лечения. Таким образом, эффективность вандетаниба в качестве терапии 2-й линии пока не может быть оценена [25–26].

Кабозантиниб. Кабозантиниб является ингибитором рецептора фактора роста гепатоцитов, VEGFR-2 и *RET*.

Этот препарат был одобрен FDA (2012) и EMA (2014) для лечения пациентов с прогрессирующим метастатическим медулярным РЩЖ. В исследовании EXAM было показано статистически значимое увеличение медианы ВБП у получавших кабозантиниб пациентов по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо (11,2 и 4,0 мес соответственно) [25, 28].

Было также выявлено, что кабозантиниб способствует значительному уменьшению опухолевых поражений. Частота объективного ответа составила 28 % [24]. Однако кабозантиниб не повлиял на показатели ОВ, за исключением подгруппы пациентов с мутацией M918T в *RET* [25, 28].

В сентябре 2021 г. FDA одобрило кабозантиниб для применения у взрослых и детей 12 лет и старше с местно-распространенным и метастатическим радио-йодрефрактерным дифференцированным РЩЖ после прогрессирования заболевания при терапии другими ТКИ [29]. Эффективность препарата оценивалась в исследовании COSMIC-311, которое продемонстрировало значительное снижение риска прогрессирования заболевания или смерти при его приеме по сравнению с назначением плацебо ($p < 0,0001$). Медиана ВБП в группе кабозантиниба составила 11,0 мес (95 % ДИ 7,4–13,8), в группе плацебо – 1,9 мес (95 % ДИ 1,9–3,7), а частота объективного ответа – 18 (95 % ДИ 10–29) и 0 % (95 % ДИ 0–11) соответственно [30].

Селуметиниб. Селуметиниб – пероральный низкомолекулярный аденозинтрифосфатнезависимый ингибитор усиления митоген-активируемых протеинкиназ 1-го (MEK-1) и 2-го (MEK-2) типов, которые необходимы для активации сигнального пути RAS/RAF/MEK/ERK, определяющего клеточную пролиферацию. В небольшом исследовании с участием 20 пациентов изучалась возможность данного препарата улучшать поглощение радиоактивного йода у пациентов с развившейся рефрактерностью к РЙТ. Была продемонстрирована возможность такого эффекта, но использование ингибиторов MEK оказалось не самым эффективным подходом [31]. В 2016 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов дало селуметинибу статус орфанного препарата для адъювантного лечения дифференцированного РЩЖ III–IV стадии. Однако в исследовании III фазы ASTRA селуметиниб, вопреки ожиданиям, не достиг первичной конечной точки. В частности, не было продемонстрировано улучшения показателей полной ремиссии у пациентов с дифференцированным РЩЖ [32–34].

Дабрафениб и траметиниб. Дабрафениб – селективный ингибитор RAF-киназ, конкурирующий с аденозинтрифосфатом. Значения IC_{50} для изоферментов BRAFV600E, BRAFV600K и BRAFV600D составляют 0,65; 0,5 и 1,84 нмоль соответственно. Онкогенные вариации аминокислоты в положении валина 600

(V600) BRAF приводят к конститутивной активации сигнального пути RAS/RAF/MEK/ERK и стимуляции роста опухолевых клеток. Между тем мутации BRAF встречаются у 44 % пациентов с папиллярным РЩЖ и их роль в развитии данной патологии хорошо известна.

Траметиниб – обратимый высокоселективный аллостерический ингибитор активации MEK-1 и MEK-2. Комбинация дабрафениба с траметинибом оказывает синергическое действие благодаря вертикальному ингибированию сигнального пути RAF/MAP/ERK и смягчению потенциальных механизмов резистентности [35]. В настоящее время большинство публикаций посвящены аспектам применения данной комбинации при анапластическом РЩЖ. В отношении дифференцированного РЩЖ, рефрактерного к РЙТ, описаны клинические случаи и получены первые результаты клинических исследований II фазы, демонстрирующие обнадеживающие результаты [36, 37]. В частности, в ходе исследования MERAODE было выявлено, что совместное использование дабрафениба и траметиниба у пациентов с метастатическим рефрактерным к РЙТ дифференцированным РЩЖ с мутацией BRAFV600E оказалось эффективным: восстановлено поглощение радиоактивного йода. Контроль над опухолью наблюдался у 90 % больных, частичный ответ – у 38 % больных. При этом нежелательных явлений было немного [37]. Однако для однозначного подтверждения эффективности и безопасности данной комбинации необходимы хорошо спланированные клинические исследования III фазы.

Пазопаниб. Пазопаниб является мощным ингибитором множества тирозинкиназ, в том числе тирозинкиназ VEGFR-1–3, рецепторов тромбоцитарного фактора роста α и β (PDGFR- α , - β), фактора роста фибробластов-1 и -3 (FGFR-1 и -3), рецептора фактора стволовых клеток (Kit), а также Т-клеточной киназы, индуцируемой интерлейкином 2 (IL-2), лейкоцитспецифической протеинтирозинкиназы (Lck) и тирозинкиназы рецептора колониестимулирующего фактора макрофагов (c-Fms). В 2020 г. были опубликованы результаты исследования II фазы, в рамках которого оценивался клинический эффект терапии пазопанибом у пациентов с радио-йодрефрактерным дифференцированным РЩЖ. Параллельно изучались биомаркеры, при помощи которых можно спрогнозировать ответ на терапию. Были продемонстрированы эффективность и управляемая токсичность пазопаниба. В то же время вероятность ответа на лечение данным препаратом на основании оценки исследуемых биомаркеров, предшествующей терапии или мутационного статуса опухоли спрогнозировать не удалось. Исследователи подчеркнули, что результаты являются обнадеживающими, однако достоверных доказательств его эквивалентной, превосходящей или недостаточной эффективности по сравнению с другими ТКИ при рефрактерном к РЙТ

дифференцированном РЩЖ по-прежнему отсутствуют [38].

Ретиноевая кислота. Более ранние исследования показали, что метаболит витамина А1 (ретинола) ретиноевая кислота положительно влияет на дифференциацию клеток. Механизм ее действия реализуется через присоединение к рецепторам *RXR* и *RAR*, что приводит к подавлению соответствующей генной транскрипции. Предпринимались попытки использования аналогов ретиноевой кислоты (изотретиноина и др.) для редифференцировки клеток РЩЖ и восстановления способности к поглощению радиоактивного йода, но достоверных результатов получено не было. Регрессия опухоли на РИТ после редифференцировки в результате применения изотретиноина зарегистрирована лишь в единичных случаях [39, 40]. Поэтому ретиноевая кислота и ее аналоги сегодня не рекомендованы в качестве эффективной адъювантной терапии дифференцированного РЩЖ.

Таким образом, перечисленные выше таргетные препараты не являются оптимальным выбором для терапии рефрактерного к РИТ РЩЖ. Использование сорафениба не продемонстрировало улучшения показателей ОВ. Данные исследования II фазы об эффективности вандетаниба пока не подтверждены последующими исследованиями. Не было выявлено положительного влияния кабозантиниба на показатели ОВ. Исследование III фазы не продемонстрировало эффективности селуметиниба и было прекращено. Для подтверждения результативности применения комбинации дабрафениба и траметиниба, а также пазотиниба необходимы более масштабные клинические исследования III фазы. Наконец, исследования ретиноевой кислоты показали ее невысокую эффективность при дифференцированном РЩЖ.

На сегодняшний день наиболее эффективным препаратом для лечения дифференцированного РЩЖ, рефрактерного к РИТ, признан ленватиниб, что подтверждено данными исследования SELECT.

Обзор клинического исследования SELECT и субанализов

Ленватиниб (Ленвима®, производитель — фармацевтическая компания Eisai) — мультитаргетный препарат, подавляющий тирозинкиназную активность рецепторов сразу нескольких факторов роста, задействованных в проангиогенных и онкогенных механизмах при РЩЖ: VEGFR-1–3, FGFR-1–4, PDGFR α , Kit и RET. Этот препарат одновременно блокирует ангиогенные и онкогенные сигнальные пути, что приводит к выраженному и длительному подавлению процессов ангиогенеза и пролиферации. Эффективность и безопасность ленватиниба при рефрактерном к РИТ дифференцированном РЩЖ оценивалась в рамках международного рандомизированного двойного слепого

платцебо-контролируемого многоцентрового исследования III фазы SELECT [41]. Первичной конечной точкой исследования была ВБП, вторичными конечными точками — частота ответа, ОВ и безопасность. Полный, частичный регресс и стабилизация опухоли составили 1,5; 64,7 и 15 % соответственно. Ленватиниб продемонстрировал достоверное увеличение медианы ВБП, которая составила 18,3 мес в группе ленватиниба и 3,6 мес в группе платцебо (ОР прогрессирования или смерти 0,21; 99 % ДИ 0,14–0,31; $p < 0,001$). Таким образом, разница в ВБП составила 14,7 мес (рис. 2).

Частота объективного ответа в группе терапии ленватинибом составила 64,8 %, в группе платцебо — 1,5 % ($p < 0,001$). На момент первичного среза данных на уровне 22 мес наблюдения достоверных различий в показателях ОВ в сравниваемых группах отмечено не было (ОР смерти 0,73; 95 % ДИ 0,50–1,07; $p = 0,10$) [41].

В исследовании SELECT сбор данных для первичного анализа был завершен в 2013 г., после чего началась открытая фаза исследования, во время которой ранее получавшие ленватиниб пациенты могли продолжить его прием. Больные группы платцебо при прогрессировании заболевания также могли начать терапию данным препаратом. При этом пациенты группы платцебо, которые отказались от лечения ленватинибом, продолжали находиться под наблюдением. В таком режиме сбор данных для уточняющего анализа выполняли до 2016 г., что позволило получить очень ценные результаты по ВБП. Уточненная медиана ВБП пациентов, принимавших ленватиниб, была выше, чем у пациентов, принимавших платцебо (19,4 мес против 3,7 мес). У больных, ответивших на терапию, медиана ВБП составила 33,1 мес, у больных, не ответивших на нее, — 7,9 мес. Большая длительность ответа на лечение ленватинибом (30,0 мес), наблюдавшаяся у пациентов с полным или частичным ответом (60,2 %), свидетельствует о том, что у них возможен длительный, стабильный и клинически значимый терапевтический ответ [42].

Субанализ данных в зависимости от распределения по подгруппам длительности прерывания терапии (< 10 % или > 10 % от общей длительности лечения) убедительно продемонстрировал, что чем меньше длительность прерывания терапии ленватинибом, тем выше ее эффективность. В частности, медиана ВБП в группе кратковременной отмены этого препарата еще не была достигнута на момент завершения сбора первичных данных, тогда как в группе длительной отмены она составила 12,8 мес. Также применение ленватиниба продемонстрировало увеличение частоты объективного ответа в группе кратковременного прерывания терапии (76,1 %) по сравнению с группой длительного прерыва в лечении (52,8 %) [43].

В другом субанализе пациентов стратифицировали по возрасту (подгруппы ≤ 65 и > 65 лет). При лечении

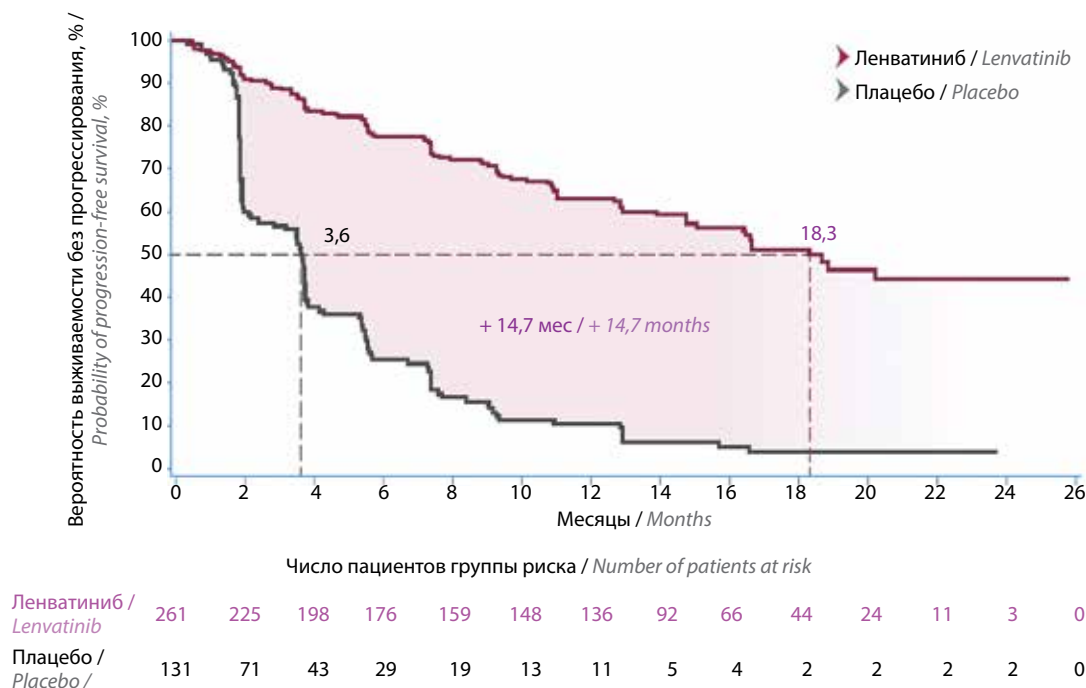


Рис. 2. Результаты исследования SELECT. Медиана выживаемости без прогрессирования превысила 1,5 года для пациентов с рефрактерным к радиоiodтерапии дифференцированного рака щитовидной железы на фоне терапии ленватинибом [41]

Fig. 2. Results of the SELECT study. Median progression-free survival exceeded 1.5 years for patients with refractory to radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer on the background of lenvatinib therapy [41]

ленватинибом по сравнению с использованием плацебо ВБП улучшилась в обеих возрастных группах, хотя у пожилых пациентов наблюдалась более высокая токсичность. Показатели ОВ достоверно увеличились в подгруппе пожилых пациентов, что позволяет предположить, что этот препарат можно применять в лечении пациентов любого возраста [44]. Полученные данные впервые подтвердили, что ленватиниб увеличивает показатели ОВ пациентов с рефрактерным к РИТ РЩЖ.

Влияние ленватиниба на ОВ было продемонстрировано и в опубликованном в 2021 г. субанализе, включающем оценку подгрупп пациентов с радиоiodрефрактерным дифференцированным РЩЖ с метастазами в легких, получавших ленватиниб и плацебо в рамках исследования SELECT [45]. Медиана ОВ у больных с метастазами в легких диаметром >1 см при назначении ленватиниба составила 44,7 мес, при приеме плацебо — 33,1 мес ($p = 0,025$). Таким образом, ОВ была достоверно выше у больных, получающих ленватиниб.

В конце 2020 г. были представлены данные российского многоцентрового исследования эффективности и переносимости ленватиниба при радиоiodрефрактерном дифференцированном РЩЖ. Они полностью сопоставимы с результатами исследования SELECT: в выборке российских пациентов медиана ВБП составила 26,1 мес, а у больных, продемонстрировавших полный или частичный ответ, данный показатель достиг 36,2 мес [46].

Ленватиниб в клинических рекомендациях

Следует отметить, что доказательную базу препарата, необходимую в том числе и для вхождения в клинические рекомендации и перечни лекарственных средств, наряду с данными проспективных рандомизированных контролируемых исследований и реальной клинической практики формируют и фармакоэкономические исследования [47–51]. В 2 публикациях результатов фармакоэкономических исследований продемонстрировано преимущество ленватиниба по сравнению с сорафенибом и традиционно применяющейся химиотерапией. Так, использование ленватиниба в терапии больных с радиоiodрефрактерным РЩЖ за 5 лет применения в России обеспечивает 1628 дополнительных лет жизни [52]. Использование данного препарата практически не оказывает влияния на стоимость терапии. Расчет коэффициента «затраты — эффективность» (CER) по показателю «выживаемость без прогрессирования» показал, что затраты на эффективный годовой курс лечения эпизода радиоiodрефрактерного дифференцированного РЩЖ с использованием сорафениба в 2 раза выше, чем с использованием ленватиниба [53]. Таким образом, ленватиниб продемонстрировал свою эффективность в проспективных рандомизированных и фармакоэкономических исследованиях, а также в реальной клинической практике. Поэтому он вошел в российские и зарубежные клинические рекомендации в качестве предпочтительного препарата.

В клинических рекомендациях по терапии дифференцированного РЩЖ (National Comprehensive Cancer Network, NCCN; версия 2, 2020 г.) левватиниб рекомендован в качестве препарата предпочтительного выбора при папиллярном, фолликулярном и гюртле-клеточном раке щитовидной железы. Решение о выборе конкретного лекарственного средства (ленватиниба или сорафениба) должно приниматься индивидуально для каждого пациента на основании данных о частоте ответов на лечение и наличия сопутствующих заболеваний.

В утвержденных Минздравом России в 2020 г. клинических рекомендациях по ведению пациентов с дифференцированным РЩЖ [4] указано, что таргетная терапия препаратами сорафениб и левватиниб рекомендуется при неэффективности РИТ и доказанном прогрессировании опухоли в течение 3–12 мес (согласно критериям RECIST 1.1) с целью увеличения выживаемости пациентов. Радиойодтерапия считается неэффективной при отсутствии накопления ^{131}I хотя бы в 1 опухолевом очаге, прогрессировании опухоли на фоне лечения и отсутствии положительного эффекта при суммарной терапевтической активности >600 мКи. Рекомендуется индивидуально подбирать препарат на основе прогноза эффективности и безопасности для каждого конкретного пациента с целью улучшения показателей выживаемости и переносимости терапии, а в случаях прогрессирования опухоли или развития угрожающей

жизни токсичности на фоне применения одного препарата рекомендуется переходить на другой [4].

В практических рекомендациях RUSSCO (2020 г.) для лечения нерезектабельного местно-распространенного и метастатического папиллярного или фолликулярного РЩЖ при развитии радиойодрезистентности рекомендуется назначение левватиниба в дозе 24 мг/сут и сорафениба в дозе 800 мг/сут. С учетом показателей ВБП и частоты объективных ответов применение данного препарата в 1-й линии предпочтительно [18].

Заключение

Подводя итог, следует подчеркнуть возрастающую роль таргетной терапии в ведении пациентов с дифференцированным РЩЖ. Перспективы синтеза новых таргетных препаратов становятся очевидными, так же как и необходимость дальнейшего исследования уже находящихся в обороте препаратов. Эффективность большинства из них в отношении улучшения показателей ВБП и ОВ пока не подтверждена, поэтому необходимы дальнейшие исследования. Левватиниб показал свою эффективность в различных подгруппах пациентов с радиойодрефрактерным дифференцированным РЩЖ, а также предсказуемость и хорошую управляемость возможных нежелательных явлений. Это стало обоснованием его включения в международные и российские клинические рекомендации в качестве препарата 1-й линии у пациентов с радиойодрефрактерным дифференцированным РЩЖ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Валдина Е.А. Заболевания щитовидной железы: Руководство. СПб.: Питер, 2006. 368 с. [Valdina E.A. Diseases of the thyroid gland: Manual. Saint Petersburg: Piter, 2006. 368 p. (In Russ.).]
2. Schlumberger M., Leboulleux S. Current practice in patients with differentiated thyroid cancer. *Nat Rev Endocrin* 2021;17(3):176–88. DOI: 10.1038/s41574-020-00448-z.
3. Schmidbauer B., Menhart K., Hellwig D., Grosse J. Differentiated thyroid cancer – treatment: state of the art. *Int J Mol Sci* 2017;18(6):1292. DOI: 10.3390/ijms18061292.
4. Клинические рекомендации: дифференцированный рак щитовидной железы (утв. Минздравом России, 2020). Available at: <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-differentsirovanniy-rak-shchitovidnoy-zhelezy-utv-minzdravom-rossii/>.
5. Keston A.S., Ball R.P., Frantz V.K., Palmer W.W. Storage of radioactive iodine in a metastasis from thyroid carcinoma. *Science* 1942;95(2466):362–95.
6. Румянцев П.О., Корнев С.В. История появления терапии радиоактивным йодом. Клиническая и экспериментальная тиреоидология 2015;11(4):51–5. [Rumyantsev P.O., Korenev S.V. The history of the appearance of therapy with radioactive iodine. *Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya* = Clinical and experimental thyroidology 2015;11(4):51–5. (In Russ.).]
7. Leiter L., Seidlin S.M., Marinelli L.D., Baumann E.J. Adenocarcinoma of the thyroid with hyperthyroidism and functional metastases. *J Clin Endocrinol Metab* 1947;6(3):247.
8. Seidlin S.M., Rossman I., Oshry E., Siegel E. Radioiodine therapy of metastases from carcinoma of the thyroid: a six-year progress report. *J Clin Endocrinol Metab* 1949;9(11). DOI: 10.1210/jcem-9-11-1122.
9. Durante C., Haddy N., Baudin E. et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(8):2892–9. DOI: 10.1210/jc.2005-2838.
10. Spitzweg C., Bible K.C., Hofbauer L.C., Morris J.C. Advanced radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer: the sodium iodide symporter and other emerging therapeutic targets. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2(10):830–42. DOI: 10.1016/S2213-8587(14)70051-8.
11. Haugen B.R., Alexander E.K., Bible K.C. et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American Thyroid Association Guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2016;26(1):1–333. DOI: 10.1089/thy.2015.0020.
12. Mustafa M., Kuwert T., Weber K. et al. Regional lymph node involvement in T1 papillary thyroid carcinoma:

- a bicentric prospective SPECT/CT study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37(8):1462–6. DOI: 10.1007/s00259-010-1408-2.
13. Chen L., Luo Q., Shen Y. et al. Incremental value of ¹³¹I SPECT/CT in the management of patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 2008;49(12):1952–7. DOI: 10.2967/jnumed.108.052399.
 14. Schlumberger M., Brose M., Elisei R. et al. Definition and management of radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2(5):356–8. DOI: 10.1016/S2213-8587(13)70215-8.
 15. Deandreis D., al Ghuzlan A., Leboulleux S. et al. Do histological, immunohistochemical, and metabolic (radioiodine and fluorodeoxyglucose uptakes) patterns of metastatic thyroid cancer correlate with patient outcome? *Endocr Relat Cancer* 2011;18(1):159–69. DOI: 10.1677/ERC-10-0233.
 16. Hirsch D., Levy S., Tsvetov G. et al. Long-term outcomes and prognostic factors in patients with differentiated thyroid cancer and distant metastases. *Endocr Pract* 2017;23(10):1193–200. DOI: 10.4158/EP171924.OR.
 17. Румянцев П.О., Фомин Д.К., Румянцев У.В. Критерии резистентности высокодифференцированного рака щитовидной железы к терапии радиоактивным йодом. *Опухоли головы и шеи* 2014;(3):4–9. [Rumyantsev P.O., Fomin D.K., Rumyantseva U.V. Criteria of well-differentiated thyroid carcinoma resistance to radioiodine therapy. *Opuholi golovy i shei* = Head and Neck Tumors 2014;(3):4–9. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2222-1468-2014-0-3-4-9.
 18. Болотина Л.В., Владимиров Л.Ю., Деньгина Н.В. и др. Практические рекомендации по лечению злокачественных опухолей головы и шеи. *Злокачественные опухоли* 2020;10(3s2-1):93–108. [Bolotina L.V., Vladimirova L.Yu., Dengina N.V. et al. Practical recommendations for the treatment of malignant tumors of the head and neck. *Zlokachestvennyye opuholi* = Malignant tumors 2020;10(3s2-1):93–108. (In Russ.)]. DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-06.
 19. Berdelou A., Lamartina L., Klain M. et al. Treatment of refractory thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer* 2018;25(4):R209–23. DOI: 10.1530/ERC-17-0542.
 20. Tuttle R.M., Brose M.S., Grande E. et al. Novel concepts for initiating multitargeted kinase inhibitors in radioactive iodine refractory differentiated thyroid cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2017;31(3):295–305. DOI: 10.1016/j.beem.2017.04.014.
 21. Семенова А.И. Лекарственное лечение диссеминированного рака щитовидной железы. *Практическая онкология* 2007;8(1):46–51. [Semenova A.I. Drug treatment of disseminated thyroid cancer. *Prakticheskaya onkologiya* = Practical Oncology 2007;8(1):46–51. (In Russ.)].
 22. Кочетков Р.Ю., Кривчик А.А. Химиотерапия недифференцированного рака щитовидной железы. *Медицинские новости* 1997;(1):3–9. [Kochetkov R.Yu., Krivchik A.A. Chemotherapy of undifferentiated thyroid cancer. *Medicinskie novosti* = Medical News 1997;(1):3–9. (In Russ.)].
 23. Viskonti J.L., Silverberg A.B., Wehmeier K.R. Chemotherapy of endocrine tumors. In: *The chemotherapy source book*. 3rd ed. Ed. By M.C. Perry. Philadelphia: Lippincott, Williams&Wilkins, 2001. Pp. 698–707.
 24. Brose M.S., Nutting C.M., Jarzab B. et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2014;384(9940):319–28. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60421-9.
 25. Valerio L., Pieruzzi L., Giani C. et al. Targeted therapy in thyroid cancer: state of the art. *Clin Oncol*. 2017;29(5):316–24. DOI: 10.1016/j.clon.2017.02.009.
 26. Bastholt L., Kreissl M.C., Führer D. et al. Effect of an outreach programme on vandetanib safety in medullary thyroid cancer. *Eur Thyroid J* 2016;5(3):187–94. DOI: 10.1159/000448919.
 27. Wells S.A., Robinson B.G., Gagel R.F. et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol* 2012;30(2):134–41. DOI: 10.1200/JCO.2011.35.5040.
 28. 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.
 29. FDA approves cabozantinib for differentiated thyroid cancer. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-cabozantinib-differentiated-thyroid-cancer>.
 30. Brose M.S., Robinson B., Sherman S.I. et al. Cabozantinib for radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer (COSMIC-311): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22(8):1126–38. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00332-6.
 31. Kreissl M.C., Janssen M.J.R., Nagarajah J. Current treatment strategies in metastasized differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med* 2019;60(1):9–15. DOI: 10.2967/jnumed.117.190819.
 32. AstraZeneca. Selumetinib granted Orphan Drug Designation in the US for adjuvant treatment of differentiated thyroid cancer [Internet]. Media release/ 2016. Available at: <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2016/selumetinib-granted-orphan-drug-designation-in-the-US-for-adjuvant-treatment-of-differentiated-thyroid-cancer-12052016.html#>.
 33. Comparing complete remission after treatment with selumetinib/placebo in patient with differentiated thyroid cancer (ASTRA). *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01843062*. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01843062>.
 34. Markham A., Keam S.J. Selumetinib: first approval. *Drugs* 2020;80(9):931–7. DOI: 10.1007/s40265-020-01331-x.
 35. Shah M.H., Wei L., Wirth L.J. et al. Results of randomized phase II trial of dabrafenib versus dabrafenib plus trametinib in BRAF-mutated papillary thyroid carcinoma. *J Clin Oncol* 2017;35(15_suppl):6022. DOI: 10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.6022.
 36. Lee C.-S., Miao E., Das K., Seetharamu N. Clinical efficacy with dabrafenib and trametinib in a T599_V600insT poorly differentiated metastatic thyroid carcinoma. *BMJ Case Rep* 2021;14(8):e243264. DOI: 10.1136/bcr-2021-243264.
 37. Leboulleux S., do Cao C., Zerdoud S. et al. A redifferentiation phase II trial with trametinib and dabrafenib followed by radioactive iodine administration for metastatic radioactive iodine refractory differentiated thyroid cancer patients with a BRAFV600E mutation (NCT 03244956). *J Endocrine Soc* 2021;5(Suppl. 1):A876. DOI: 10.1210/jendso/bvab048.1789.
 38. Bible K.C., Menefee M.E., Lin C.-C. (Josh) et al. An international phase 2 study of pazopanib in progressive and metastatic thyroglobulin antibody negative radioactive iodine refractory differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2020;30(9):1254–62. DOI: 10.1089/thy.2019.0269.
 39. Румянцев П.О. Рефрактерность высокодифференцированного рака щитовидной железы к лечению радиоактивным йодом. *Опухоли головы и шеи* 2013;(3):11–5. [Rumyantsev P.O. refractory of well-differentiated thyroid cancer to the treatment with radioactive iodine. *Opuholi golovy i shei* = Head and Neck Tumors 2013;(3):11–15. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2222-1468-2013-0-3-11-15.
 40. Short S.C., Suovuori A., Cook G. et al. A phase II study using retinoids as redifferentiation agents to increase iodine uptake in metastatic thyroid cancer. *Clin Oncol* 2004;16(8):569–74. DOI: 10.1016/j.clon.2004.06.018.
 41. Schlumberger M., Tahara M., Wirth L.J. et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer.

- 129

Вклад авторов

Е.В. Бородавина: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, сбор и обработка данных, написание текста статьи;

П.А. Исаев, В.В. Крылов, А.А. Родичев: редактирование текста статьи;

А.Ю. Шуринов: обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

E.V. Borodavina: developing the research and concept desing, reviewing publications on the article's theme, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing;

P.A. Isaev, V.V. Krylov, A.A. Rodichev: article edition;

A.Yu. Shurinov: reviewing publications on the article's theme.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.В. Бородавина / E.V. Borodavina: <https://orcid.org/0000-0002-3306-5906>

В.В. Крылов / V.V. Krylov: <https://orcid.org/0000-0001-6655-5592>

П.А. Исаев / P.A. Isaev: <https://orcid.org/0000-0001-9831-4814>

А.Ю. Шуринов / A.Yu. Shurinov: <https://orcid.org/0000-0003-4934-2012>

А.А. Родичев / A.A. Rodichev: <https://orcid.org/0000-0002-2623-3975>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

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

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

Статья поступила: 08.11.2021. **Принята к публикации:** 01.12.2021.

Article submitted: 08.11.2021. **Accepted for publication:** 01.12.2021.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

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

1. Общие правила

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

Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

2. Оформление данных о статье и авторах

Первая страница должна содержать:

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

Последняя страница должна содержать:

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

3. Оформление текста

Статьи принимаются в форматах doc, docx, rtf.

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

4. Объем статей (без учета иллюстраций и списка литературы)

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

Описание клинических случаев — не более 8 страниц.

Обзор литературы — не более 20 страниц.

Краткие сообщения и письма в редакцию — 3 страницы.

5. Резюме

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

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

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

6. Структура статей

Оригинальная статья должна содержать следующие разделы:

- введение,
- цель,
- материалы и методы,
- результаты,
- обсуждение,
- заключение (выводы),
- вклад всех авторов в работу,
- конфликт интересов для всех авторов (в случае его отсутствия необходимо указать: «Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов»),
- одобрение протокола исследования комитетом по биоэтике (с указанием номера и даты протокола),

- информированное согласие пациентов (для статей с авторскими исследованиями и описаниями клинических случаев),
- при наличии финансирования исследования — указать его источник (грант и т. д.),
- благодарности (раздел не является обязательным).

7. Иллюстративный материал

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

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

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

Все **рисунки** должны быть пронумерованы и снабжены подписочными 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 подписочной подписи. Подписи к рисункам даются на отдельном листе после текста статьи в одном с ней файле.

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

8. Единицы измерения и сокращения

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ).

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

9. Список литературы

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

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

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

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

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

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

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

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

Общие положения:

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

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

Полная версия требований представлена на сайте журнала.