

ОПУХОЛИ ГОЛОВЫ и ШЕИ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
ЖУРНАЛ

*Применение «химерного» аутоклеточного
комплекса из бассейна подлопаточных сосудов
для реконструкции верхней челюсти по поводу
злокачественных опухолей*

*Особенности субпопуляций лимфоцитов
периферической крови и лимфоцитов,
инфильтрирующих опухоль, у пациентов
с плоскоклеточным раком головы и шеи*

*Регионарная внутриартериальная химиотерапия
в комплексном лечении местно-распространенного
рака слизистой оболочки полости рта*

*Профилактика нейтропении как важный фактор
успешной химиотерапии злокачественных
опухолей головы и шеи*

3

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)

3 **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 Р.В. Журавлева
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. № 3. 1–124.
Сдано в печать: 02.11.2021.
© 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)

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

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

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



www.hnonco.ru

HEAD and NECK tumors

quarterly
peer-reviewed
scientific-and-practical
journal

www.ogsh.abvpress.ru

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

EDITOR-IN-CHIEF

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

DEPUTY SENIOR EDITOR

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

EXECUTIVE SECRETARY

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

FOUNDED IN 2009

3 VOL. 11
'21

Founder:
PH "ABV-Press"

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

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

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

Editor I.V. Puchkova
Proofreader R.V. Zhuravleva
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. 3. 1–124
Submitted: 02.11.2021

© PH "ABV-Press", 2021
Pressa Rossii catalogue index: 82408.
Printed at the Mail Technology Ltd
105082, Moscow, Perevedenovsky
lane, 13 building 16.
2000 copies. Free distribution.
www.ogsh.abvpress.ru

RESEARCH EDITORS

Braunschweig Till, PhD, Head of Department, Institute of Pathology of University Hospital RWTH (Aachen, Germany)
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 Ophthalmocology 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>L.G. Castelhamo, F.A. Correia, D.F. Raposo, A.H. Campos, M.R. Melo, S.A. Pereira, M.C. Mariano, L. Ferreira, P. Montalvão, M.T. Magalhães</i>	
Malignant tumors of the nose and paranasal sinuses: a retrospective review of a Portuguese cancer center's experience	10
<i>М.В. Болотин, В.А. Соболевский, И.В. Орлова, И.М. Гельфанд, Х. Чень</i>	
Применение «химерного» аутоклеточного комплекса из бассейна подлопаточных сосудов для реконструкции верхней челюсти после резекции по поводу злокачественных опухолей	18
<i>И.А. Задеренко, М.Т. Бердыклычев, И.В. Орлова, А.М. Сегура, А.О. Секретная, А.В. Хромушина</i>	
Новый способ замещения дефектов верхней челюсти	30
<i>Д.А. Сафаров, М.А. Кропотов, И.В. Погребняков, С.Б. Алиева</i>	
Результаты комплексного лечения местно-распространенного рака слизистой оболочки полости рта с применением регионарной внутриартериальной химиотерапии	36
<i>П.О. Румянцев, Е.В. Бородавина, С.И. Кутукова, Е.Б. Васильева</i>	
Персонализированная терапия левнатинибом прогрессирующего радиойодрефрактерного дифференцированного рака щитовидной железы в реальной клинической практике	47
<i>А.Д. Родина, А.С. Крылов, Т.В. Горбунова, В.А. Королев, О.А. Меркулов, Н.В. Иванова, В.Г. Поляков</i>	
Эволюция лечения детей с эстезионейробластомой (1969–2019)	56

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

<i>Л.Г. Бабичева, С.О. Подвязников</i>	
Профилактика нейтропении как важный фактор успешной химиотерапии злокачественных опухолей головы и шеи	72
<i>А.Э. Казимов, З.В. Григорьевская, М.А. Кропотов, Н.С. Багирова, И.Н. Петухова, И.В. Терещенко, М.Б. Пак</i>	
Пародонтопатогенная микрофлора как фактор риска развития плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта	83

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

<i>А.В. Мордовский, А.П. Поляков</i>	
Современное состояние вопроса реконструкции языка у онкологических пациентов (обзор литературы)	94

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

<i>З.А.-Г. Раджабова, М.А. Котов, М.А. Раджабова, О.И. Пономарева, А.С. Артемьева, В.А. Кушнарв</i>	
Клинический случай лечения пациента с зернистоклеточной опухолью гортани (опухолью Абрикосова)	104
<i>А.А. Качмазов, Л.В. Болотина, А.Л. Корниецкая, В.А. Толстов, А.А. Феденко</i>	
Индукционная химиотерапия с включением доцетаксела и доксорубина и последующей протонной лучевой терапией при платинорезистентной нерезектабельной синоназальной недифференцированной карциноме	109
<i>К.А. Белозерских, Г.Ю. Евзиков</i>	
Гигантская экстрадуральная дермоидная киста в правой теменно-затылочной области с облитерацией поперечного синуса	115

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ	122
-------------------------------	------------

Contents

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF HEAD AND NECK TUMORS

<i>L.G. Castelhana, F.A. Correia, D.F. Raposo, A.H. Campos, M.R. Melo, S.A. Pereira, M.C. Mariano, L. Ferreira, P. Montalvão, M.T. Magalhães</i>	
Злокачественные опухоли носа и пазух носа: ретроспективный обзор опыта португальского онкологического центра	10
<i>M.V. Bolotin, V.A. Sobolevsky, I.V. Orlova, I.M. Gelfand, H. Chen</i>	
The use of a “chimeric” autotissue complex from the subscapularis vascular basin for maxillary reconstruction after malignant tumors resection	18
<i>I.A. Zaderenko, M.T. Berdigulyjov, I.V. Orlova, A.M. Segura, A.O. Sekretnaya, A.V. Khromushina</i>	
New way of closure of upper jaw defects	30
<i>D.A. Safarov, M.A. Kropotov, I.V. Pogrebnyakov, S.B. Aliyeva</i>	
Results of comprehensive treatment of locally advanced oral cancer using regional intra-arterial chemotherapy	36
<i>P.O. Rumyantsev, E.V. Borodavina, S.I. Kutukova, E.B. Vasilyeva</i>	
Personalized therapy with lenvatinib for progressive radioiodine refractory differentiated thyroid cancer in routine clinical practice	47
<i>A.D. Rodina, A.S. Krylov, T.V. Gorbunova, V.A. Korolyov, O.A. Merkulov, N.V. Ivanova, V.G. Polyakov</i>	
Evolution of treatment for children with esthesioneuroblastoma (1969–2019)	56

ORIGINAL REPORTS

<i>L.G. Babicheva, S.O. Podvyaznikov</i>	
Prevention of neutropenia as an important factor in successful chemotherapy for head and neck cancer	72
<i>A.E. Kasimov, Z.V. Grigorievskaya, M.A. Kropotov, N.S. Bagirova, I.N. Petukhova, I.V. Tereshchenko, M.B. Pak</i>	
Periodontal pathogens as a risk factor for oral squamous cell carcinoma	83

REVIEW REPORTS

<i>A.V. Mordovskiy, A.P. Polyakov</i>	
Tongue reconstruction in cancer patients: current state of the problem (literature review)	94

CLINICAL CASE

<i>Z.A.-G. Radzhabova, M.A. Kotov, M.A. Radzhabova, O.I. Ponomareva, A.S. Artemieva, V.A. Kushnarev</i>	
A clinical case of treatment of a patient with laryngeal granular cell (Abrikossoff) tumor	104
<i>A.A. Kachmazov, L.V. Bolotina, A.L. Kornietskaya, V.A. Tolstov, A.A. Fedenko</i>	
Induction chemotherapy with docetaxel and doxorubicin followed by proton beam radiation therapy for platinum-resistant unresectable sinonasal undifferentiated carcinoma	109
<i>K.A. Belozerskikh, G.Yu. Evzikov</i>	
Giant extradural dermoid cyst in the right parietal-occipital region with obliteration of the transverse sinus	115

INFORMATION FOR AUTHORS	122
--------------------------------	------------

DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-3-10-17



Malignant tumors of the nose and paranasal sinuses: a retrospective review of a Portuguese cancer center's experience

L.G. Castelhamo¹, F.A. Correia¹, D.F. Raposo², A.H. Campos³, M.R. Melo², S.A. Pereira⁴, M.C. Mariano⁴, L. Ferreira⁵, P. Montalvão⁵, M.T. Magalhães⁵

¹Department of Otolaryngology, Hospital de Egas Moniz, Centro Hospitalar Lisboa Ocidental R; 126 R. da Junqueira, Lisboa 1349–019, Portugal;

²Department of Otolaryngology, Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca; IC19, Amadora 2720–276, Portugal;

³Department of Otolaryngology, Hospital CUF Tejo; Av. 24 de Julho 171A, 1350–352 Lisboa, Portugal;

⁴Department of Otolaryngology, Hospital de São José, Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central; R. José António Serrano, Lisboa 1150–199, Portugal;

⁵Department of Otolaryngology, Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil; R. Prof. Lima Basto, Lisboa 1099–023, Portugal

Contacts: Luís Guerra Castelhamo lmgcastelhamo@gmail.com

Introduction. Although uncommon from a population-based perspective, there is considerable morbidity and mortality associated with malignant tumors of the nose and paranasal sinuses.

The objective of this study was to characterize the presentation, risk factors, management and survival of patients with these tumors treated at a single institution.

Materials and methods. We retrospectively reviewed the clinical records of patients with malignancies of the nose and paranasal sinuses diagnosed between January 2010 and December 2014 at a tertiary cancer center. Univariate and multivariate analysis were performed.

Results. Ninety patients were included in the study. Mean age at diagnosis was 62.8 years (range, 2–95 years) and mean follow-up was 44.5 months (range, 2–113 months). The maxillary sinus (33.3 %) and the nasal cavity (32.2 %) were the most frequent sites of origin. Squamous cell carcinoma (36.7 %), mucosal melanoma (15.6 %) and adenoid cystic carcinoma (10 %) were the most common histologic subtypes. Surgery was the primary treatment for 86.7 % of patients. Recurrence occurred in 45 patients (50 %). The overall 5-year survival was 39.3 % and disease free-survival was 45.9 %. Survival was significantly decreased in non-smokers ($p = 0.022$), T3–4 tumors ($p = 0.007$), positive lymph nodes ($p < 0.001$), nonepithelial tumors ($p = 0.036$) and positive margins ($p = 0.032$). Survival was not affected by surgical approach between endoscopic, open and combined approaches ($p = 0.088$).

Conclusion. Prognosis is poor, with high recurrences and low survival, but clearly histology, location and stage-dependent. Sound oncologic principles, with complete resections and negative margins, result in a better outcome.

Key words: paranasal sinuses, squamous cell carcinoma of head and neck, malignant melanoma, endoscopic surgical procedures

For citation: Castelhamo L.G., Correia F.A., Raposo D.F. et al. Malignant tumors of the nose and paranasal sinuses: a retrospective review of a Portuguese cancer center's experience. *Opuholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2021;11(3): 10–17. DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-3-10-17.

Злокачественные опухоли носа и пазух носа: ретроспективный обзор опыта португальского онкологического центра

L.G. Castelhamo¹, F.A. Correia¹, D.F. Raposo², A.H. Campos³, M.R. Melo², S.A. Pereira⁴, M.C. Mariano⁴, L. Ferreira⁵, P. Montalvão⁵, M.T. Magalhães⁵

¹Отделение отоларингологии, Госпиталь им. Эгаша Мониза, Центральный госпиталь Лиссабона; 126 R. da Junqueira, Лиссабон 1349–019, Португалия;

²отделение отоларингологии, Госпиталь им. Доктора Фернандо Фонсека; IC19, Амадора 2720–276, Португалия;

³отделение отоларингологии, Госпиталь CUF Tejo; Av. 24 de Julho 171A, 1350–352 Лиссабон, Португалия;

⁴отделение отоларингологии, Госпиталь Святого Иосифа, Центральная больница Университета Лиссабона; R. José António Serrano, Лиссабон 1150–199, Португалия;

⁵отделение отоларингологии, Португальский институт онкологии им. Франсиско Джентилиа; R. Prof. Lima Basto, Лиссабон 1099–023, Португалия

Контакты: Luís Guerra Castelhana lmgcastelhana@gmail.com

Введение. Несмотря на относительную редкость злокачественных опухолей носа и придаточных пазух в общей популяции, показатели заболеваемости и смертности от этой патологии продолжают оставаться на высоком уровне.

Цель исследования – анализ течения, факторов риска, лечения и выживаемости пациентов со злокачественными новообразованиями носа и околоносовых пазух, наблюдающихся в одном учреждении.

Материалы и методы. Мы провели ретроспективный анализ историй болезни пациентов со злокачественными опухолями носа и придаточных пазух, которые проходили лечение в одном центре в период с января 2010 г. по декабрь 2014 г. Для обработки данных использовался одно- и многофакторный анализ.

Результаты. В исследование были включены 90 пациентов, средний возраст которых на момент диагноза составлял 62,8 года (диапазон 2–95 лет), а медиана времени наблюдения была 44,5 мес (диапазон 2–113 мес). Чаще всего первичная опухоль локализовалась в гайморовой пазухе (33,3 %) и полости носа (32,2 %). Основными гистологическими типами опухолей были плоскоклеточный рак (36,7 %), меланома слизистой оболочки (15,6 %) и аденоидная кистозная карцинома (10 %). Хирургическое лечение применялось у 86,7 % пациентов. У 45 (50 %) больных были зафиксированы рецидивы заболевания. Общая 5-летняя выживаемость составила 39,3 %, а безрецидивная выживаемость – 45,9 %. Выживаемость была значительно ниже у некурящих пациентов ($p = 0,022$), больных с опухолями стадии T3–4 ($p = 0,007$), поражением лимфатических узлов ($p < 0,001$), неэпителиальными опухолями ($p = 0,036$) и положительным краем резекции ($p = 0,032$). Тип хирургического доступа (эндоскопический, открытый или комбинированный) не оказывал влияния на выживаемость ($p = 0,088$).

Заключение. У пациентов с опухолями носа и пазух, как правило, наблюдаются неблагоприятный прогноз, высокая частота рецидивов и низкие показатели выживаемости. Большую роль играют локализация опухоли и стадия заболевания. Применение разумных подходов к лечению, в частности максимально полное удаление новообразования с отрицательными краями резекции, способствует улучшению исходов.

Ключевые слова: околоносовые пазухи, плоскоклеточный рак головы и шеи, злокачественная меланома, эндоскопические хирургические методы

Для цитирования: Castelhana L.G., Correia F.A., Raposo D.F. и др. Злокачественные опухоли носа и пазух носа: ретроспективный обзор опыта португальского онкологического центра. Опухоли головы и шеи 2021;11(3):10–17. (На англ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-3-10-17.

Introduction

During the last two decades, we have witnessed advances in various fields regarding the diagnosis and treatment of nasal tumors, with new histological classifications, surgical navigation devices and techniques, radiation and chemotherapy modalities [1]. However, prognosis remains generally poor [2]. Although uncommon from a population-based perspective, there is considerable morbidity and mortality associated with malignant tumors of the nose and paranasal sinuses, either due to the disease itself or as a consequence of surgical or nonsurgical treatment [3–6].

These lesions behave similarly to several benign and inflammatory conditions, which often delays diagnosis, resulting in advanced stage disease at presentation. The anatomical complexity of this region and the critical structures commonly involved (specifically the orbit, brain and cranial nerves) add to the troublesome management of these patients [2, 3, 7]. Furthermore, a wide histological variability hinders the comparison of results and the ability to establish standardized treatment protocols [1].

The objective of this study was to characterize the presentation, risk factors, management, and survival of patients with tumors of the nose and paranasal sinuses treated at a single institution.

Materials and methods

Our study was conducted at the Department of Otolaryngology of the Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil, a Portuguese tertiary cancer center, from January to June 2020.

Study protocol

We retrospectively reviewed the clinical records of patients with malignancies of the nose and paranasal sinuses diagnosed between January 2010 and December 2014. We compiled data regarding demographics (sex, age, occupation), habits (smoking, alcohol consumption), presenting symptoms, tumor characteristics, such as histology (based on the World Health Organization (WHO) Classification of Tumours 4th edition), site, staging (based on the American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8th edition on epithelial tumors of the nose and paranasal sinuses and mucosal melanoma); treatment modality, residual or recurrent disease and survival [8, 9]. The broad variety of surgical techniques and the postoperative complications were not a topic of this study.

As we wanted to evaluate malignancies of the nose as a whole, squamous cell carcinoma (SCC) of the nasal pyramid, orbital tumors with a significant sinonasal component

and tumors originating from the lacrimal apparatus were also included. Cutaneous melanoma and basal cell carcinoma were excluded because they are traditionally treated in the dermatology department. Nasopharyngeal tumors were also excluded – its etiology is different, in that it originates from epithelial and b-cell interactions, and generally surgery is not the primary treatment due to the relative inaccessibility for a curative resection [2, 10].

Statistical analysis

Follow-up time was defined as the time between initial presentation at this institution for the tumor of interest and the date of the last appointment or death for overall survival (OS). For disease-free survival (DFS), the follow-up time was from the conclusion of treatment for the primary tumor of concern until the date of first recurrence, death, or last contact. Quantitative variables were expressed as mean $\pm$ standard deviations or as median $\pm$ interquartile range for data not normally distributed. Qualitative variables were expressed as absolute values and percentages. Kolmogorov-Smirnov and Shapiro Wilk normative tests were used to access distribution pattern in quantitative variables. Student's t test, A-nova one way and respective non-parametric tests, χ^2 and proper adjustments were used to relate evaluated variables with primary outcomes (death and recurrence). Kaplan – Meyer curves were determined 5-year OS and DFS and qualitative variables were compared regarding survival. A *p* value < 0.05 was considered statistically significant. Statistical analysis was performed using SPSS 24.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Results

Patient characteristics

Ninety patients were included in the study. Mean age at diagnosis was 62.8 years (range, 2–95 years). 58 (64.4 %) patients were men. 85 (94.4 %) patients presented with untreated disease and 5 (5.6 %) had persistent disease after previous treatment at another institution. Nasal obstruction (47.7 %), epistaxis (37.7 %) and rhinorrhea (33.3 %) dominated a wide list of presenting symptoms (table 1). Smoking and alcohol consumption were the most common exposures in our sample (50 and 42.2 %, respectively). 13 (14.4 %) patients had occupational risk factors (3 wood workers, 2 working in the metallurgic industry, 6 construction workers and 2 in the textile industry).

Tumor characteristics

The most common site of origin was the maxillary sinus, which was seen in 30 (33.3 %) patients, followed by the nasal cavity in 29 (32.2 %) patients. Tumor location is summarized in table 2. In 4 (4.4 %) patients, the sinonasal tumor represented a distant metastasis from another primary cancer – 2 adenocarcinomas of the kidney, 1 adenocarcinoma of the breast and 1 cutaneous melanoma. Staging varies according to tumor histology. The WHO recognizes 6 histological

groups, each one comprising various different tumors [8]. Histological classification is summarized in table 3. No germ cell or bone and cartilage malignancies were present in this study. SCC (36.7 %), mucosal melanoma (15.6 %) and adenoid cystic carcinoma (10.0 %) were the most common histologic subtypes.

Table 1. Presenting symptoms

Clinical manifestation	Number of patients, %
Nasal:	
obstruction	47.7
epistaxis	37.7
rhinorrhea	33.3
hyposmia	5.5
cutaneous pyramidal lesion	8.9
Facial:	
headache	0
facial swelling	3.3
V2 hypoesthesia	2.2
Orbital:	
diplopia	2.2
proptosis	2.2
scotoma	1.1
amaurosis	1.1
epiphora (chronic dacryocystitis)	1.1
Intracranial:	
meningitis	1.1
Oral:	
oroantral fistula	1.1
Neck:	
neck mass	3.3

Staging at presentation for primary epithelial malignancies is summarized in fig. 1a. T4 classification was most common (40.6 %). Nodal disease was seen at initial presentation in 8 (13.6 %) patients and distant metastasis was seen in 2 (3.4 %) patients. Staging at presentation for primary mucosal melanoma is summarized in fig. 1b. Mucosal melanomas are extremely aggressive, and all lesions are classified as T3 and stage III at a minimum, reflecting a poorer prognosis [9].

Treatment

Treatment characteristics are summarized in table 4. 78 (86.7 %) patients underwent surgery as their primary modality of treatment. An exclusive external approach was performed in 60 (76.9 %) of these patients, while 11 (14.1 %) and 7 (9.0 %) patients underwent endoscopic and combined approaches, respectively. Pathological analysis for surgical margins found microscopic positive margins in 30 (39 %) patients, negative in 19 (25 %) and not evaluable in 27 (36 %). Neck dissection was simultaneously performed in 9 (11.5 %) patients. Adjuvant radiation was administered in 66 patients,

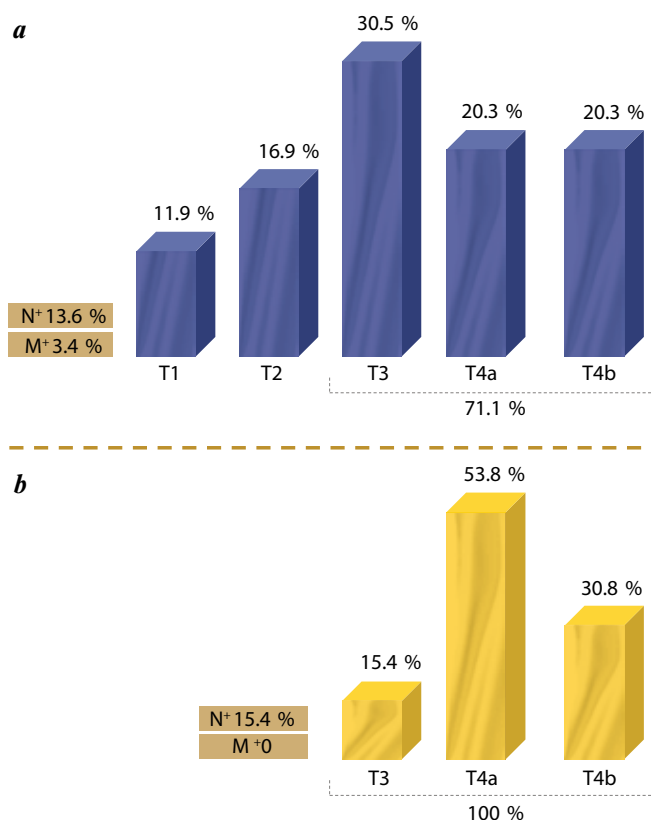


Fig. 1. TNM staging at presentation for epithelial tumors (a) and mucosal melanoma (b). For the latter, all lesions are classified as T3 and stage III at a minimum, reflecting a poorer prognosis

Table 2. Tumor origin

Site	Number of patients, %
Maxillary sinus	33.3
Nasal cavity	32.2
Overlapping sites	15.6
Nasal pyramid	8.9
Ethmoid sinus	2.2
Pterygopalatine fossa	2.2
Orbit	2.2
Forntal sinus	1.1
Sphenoid sinus	1.1
Lacrimal sac	1.1

with 10 patients receiving concurrent chemoradiotherapy. 11 (12.2 %) patients received nonsurgical therapy, with 6 patients receiving external radiation therapy, 3 chemotherapy and 2 concurrent chemoradiotherapy. One patient with mucosal melanoma died before treatment.

Table 3. Histologic classification

Group and subtype	Number of patients, abs. (%)
Epithelial malignancies (<i>n</i> = 62; 68.9):	
mucosal squamous cell carcinoma (sinonasal)	33 (36.7)
adenoid cystic carcinoma	
adenocarcinoma	9 (10.0)
cutaneous squamous cell carcinoma (pyramidal skin)	7 (7.8)
neuroendocrine tumors	6 (6.7)
sinonasal undifferentiated carcinoma	5 (5.6)
acinic cell carcinoma	1 (1.1)
	1 (1.1)
Neuroectodermal malignancies (<i>n</i> = 17; 18.9):	
mucosal malignant melanoma	14 (15.6)
olfactory neuroblastoma	3 (3.3)
Soft tissue malignancies (<i>n</i> = 7; 7.8):	
angiosarcoma	3 (3.3)
undifferentiated pleomorphic sarcoma	2 (2.2)
leiomyosarcoma	1 (1.1)
rhabdomyosarcoma	1 (1.1)
Hematolymphoid malignancies (<i>n</i> = 4; 4.4):	
lymphoma	3 (3.3)
extramedullary plasmacytoma	1 (1.1)

Table 4. Treatment characteristics

Modality	Number of patients, abs. (%)
Surgery (<i>n</i> = 78; 86.7):	
alone	11 (12.2)
+ XRT	56 (62.2)
+ chemo + XRT	10 (11.1)
+ chemo	1 (1.1)
Non-surgical (<i>n</i> = 11; 12.2):	
XRT	6 (6.7)
XRT + chemo	2 (2.2)
chemo	3 (3.3)

Note. Chemo – chemotherapy; XRT – external radiation therapy.

Follow-up

Mean follow-up was 44.5 months (range, 2–113 months). Patients were usually kept under close surveillance for 2 years, with appointments every 3 months, and then every 6 months until 5 years. Residual or recurrent disease was found in 45 (50.6 %) patients, with a mean of 9.3 months after primary treatment. Recurrent disease occurred locally in 34 (37.8 %) patients, regionally in 9 (10.0 %) patients, and distantly in 18 (20.0 %) patients. Fig. 2 represents the patterns of treatment failure.

Five-year OS was 39.3 % and DFS was 45.9 %. Smokers had a significantly better prognosis compared to non-smokers (*p* = 0.022), but prognosis was not affected

by alcohol consumption ($p = 0.739$) or occupational risk factors ($p = 0.472$). Survival was also location dependent ($p = 0.004$), as tumors located in the nasal pyramid or cavity showed a better prognosis compared to the ones located in the frontal or sphenoidal sinuses, orbit, lacrimal sac and pterygopalatine fossa. Five-year survival was found to be significantly worse in patients with nonepithelial tumors compared to epithelial tumors (28.6 % and 52.9 %, respectively; $p = 0.036$; fig. 3). T and N fractions of TNM staging for epithelial tumors and mucosal melanoma significantly influenced 5-year survival ($p = 0.007$ and $p < 0.001$, respectively; fig. 4a and 4b). Although patients with M1 had worse prognosis compared to M0, this was not statistically significant ($p = 0.636$; fig. 4c). While treatment modality significantly influenced survival ($p < 0.001$), surgery did not show a statistically significant impact compared to non-surgical treatments ($p = 0.224$). Open surgical resections did not offer a greater survival benefit compared with endoscopic procedures ($p = 0.088$). Positive surgical margins were associated with lower survival ($p = 0.032$).

Discussion

Malignant tumors of the nose and paranasal sinuses can occur at any age, but the majority is seen between the 6th and 7th decades of life [11–13]. Pediatric sinonasal malignancies are more likely to be rhabdomyosarcomas [11]. Although most series show a male predominance, this proportion is lower than in the rest of head and neck tumors – probably due to the fact that the classic risk factors of tobacco and alcohol (more frequent in males) do not have such a high carcinogenic potential in the paranasal sinuses when compared the larynx, oropharynx or hypopharynx, where the male predominance is superior to 90 % [1]. Other risk factors have been linked to the development of sinonasal tumors. The most notable is wood dust exposure and the

development of adenocarcinoma. Products of the metal and the textile industries, leather, thorium dioxide and imaging agents are all risk factors for SCC [2].

Because the nasal cavity and the paranasal sinuses are air-filled structures with significant potential space, sinonasal neoplasms rarely produce symptoms at an early stage. Even when symptoms are present, they may be innocuous, such as nasal obstruction, epistaxis, or symptoms of obstructive sinusitis, including facial pain and congestion [14]. Most studies report nasal obstruction as the most frequent presenting symptom [13, 15, 16].

There is still great debate about the most frequent site of origin for sinonasal tumors. Most studies report either the maxillary sinus or the nasal cavity as the most involved locations, usually followed by the ethmoid sinuses [1, 11–16]. In our series, the ethmoid was an infrequent location (2.2 %), possibly because these tumors easily grow into the nasal cavity, which led many of them to be labeled as overlapping sites (15.6 %). Excluded from most epidemiological data are metastases to the nasal cavity and the paranasal sinuses which, in our experience, account for a notable portion of malignant tumors encountered at this anatomical site. Breast cancer, prostate cancer and renal cell carcinoma metastases are among the most frequent primaries involved [11, 17–19].

Epithelial tumors and SCC are consistently reported as the most frequent histological group and subtype, respectively. The percentage of SCC given in different studies usually varies between 40 and 50 % [12, 15, 20, 21]. The smaller percentage found in our study (36.7 %) is most likely due to the fact that we also included tumors of the nasal pyramid, the orbit and the lacrimal system, which are typically excluded in the majority of these series. The frequency

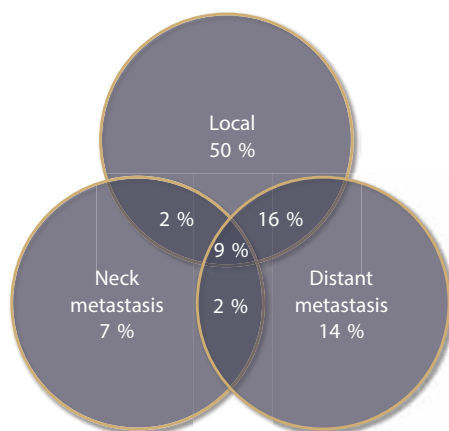


Fig. 2. Diagram illustrating the patterns of treatment failure. Each circle shows the percentage of local, regional (neck) and distant metastasis for the 45 patients who had recurrent disease

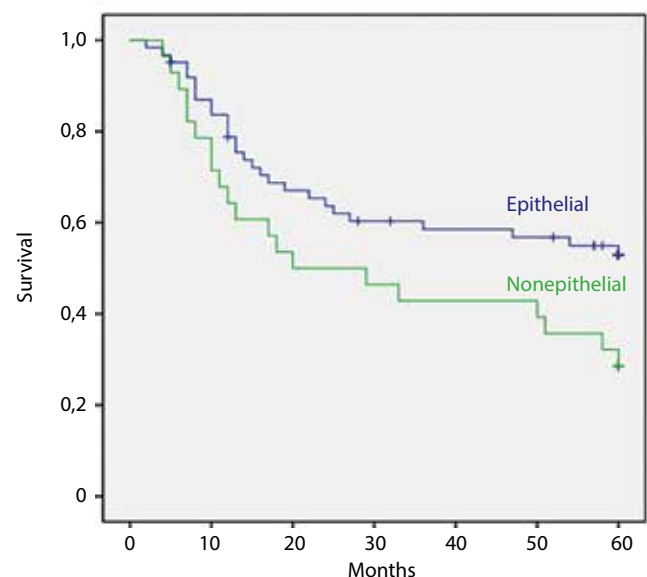


Fig. 3. Kaplan–Meyer curves regarding 5-year survival for epithelial (blue line) and nonepithelial tumors (green line). Epithelial tumors showed better results ($p = 0.036$)

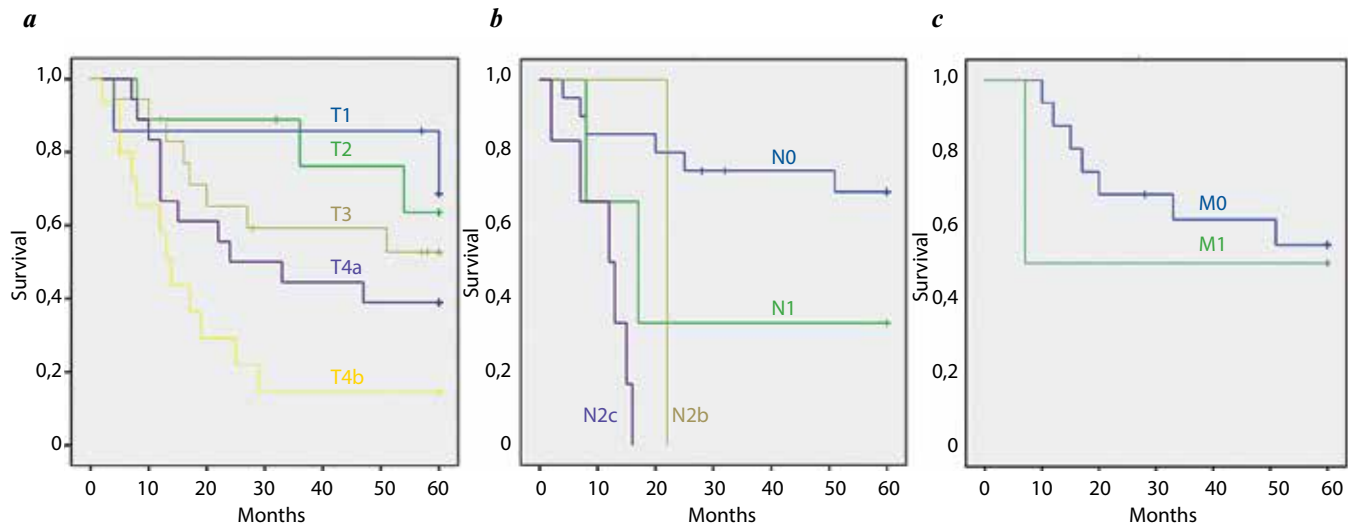


Fig. 4. Kaplan–Meyer curves regarding 5-year survival for the different parcels of the TNM staging for epithelial tumors and mucosal melanoma: *a* – primary tumor ($p = 0.007$); *b* – regional lymph nodes ($p < 0.001$); *c* – distant metastasis ($p = 0,636$)

of mucosal melanoma was exceptionally high (15.6 %) when compared to other studies (usually $< 10\%$) [12, 15, 20]. We speculate that this may relate to the reality that, while other centers in Portugal may treat and follow-up a significant quota of the non-melanoma malignancies, the aggressiveness of this specific tumor typically elicits a referral to a cancer center.

As we mentioned above, the paucity of symptoms explains the advanced stage at presentation. For epithelial tumors, most patients present with a T3 or T4 lesion [12, 14, 16]. The incidence of nodal and distant disease at presentation varies extensively, but it can go as high as 14.3 and 27 %, respectively [11, 13–15, 21]. For nonepithelial and non-melanoma tumors, other staging systems must be used (e. g., the Lugano classification for lymphomas and the modified Kadish system for esthesioneuroblastomas) [22, 23]. Only recently has the AJCC introduced a staging system for some sarcomas of the head and neck [24].

In concordance with other reports, most patients underwent surgical treatment (ranging from 43.5 to 89 %) with the modality of choice being surgery and postoperative irradiation (ranging from 47.7 to 76 %) [15, 21, 25]. Although endoscopic techniques were traditionally not recommended for malignant tumors, more and more studies have proven their effectiveness and safety. Nowadays, they are considered the gold-standard in many centers [26–31]. Although complete resection with negative margins is known to be a critical factor, most studies do not mention the status of surgical margins. A study by M.K. Bhayani et al. and another by I. Ganly et al. mention positive margins in 19.5 and 25 %, respectively [13, 32].

Recurrent disease reports vary between 45.8 and 65 % [14, 20, 32]. Similarly to most series, local recurrence was the dominant treatment failure. In other studies, 5-year OS ranged from 37.8 to 54.5 % [12, 20, 25, 32, 33]. Tobacco

smoke is associated with SCC, which are epithelial tumors and portray a better prognosis [34]. Hence, the association of smokers with a better prognosis.

Different but coexisting theories may explain why location influences survival. Tumor location itself may relate to time of diagnosis, likelihood of tumor spreading to surrounding areas and/or feasibility of surgical access for a safe tumor resection. For example, a pyramidal skin tumor becomes visible at an early stage, leading to an early diagnosis. A tumor growing in the nasal cavity will probably cause some degree of nasal obstruction sooner than one growing in a paranasal sinus. Additionally, a safe resection of these tumors will likely be easier compared to a tumor located at the pterygopalatine fossa or the sphenoid sinus, areas where surgical access is technically more complex and tumor spreading to the infratemporal fossa or intracranially is more likely.

Survival is clearly histology-dependent. Nonepithelial tumors portrayed a poorer prognosis, much do to the high frequency (15.6 %) and low 5-year OS (28.6 %) of mucosal melanoma. TNM staging has proven to be crucial from a prognostic standpoint, as all T and N stages correlated to different outcomes. We suspect the absence of a statistically significant correlation regarding the M stages was due to the low number of patients presenting with M1 disease. The choice of treatment for sinonasal malignant tumors is dependent, among other factors, on the histological diagnosis and the extent of the tumor [11]. For epithelial malignancies, surgery is generally not recommended for T4b or M1 tumors [35]. However, for nonepithelial malignancies such as lymphomas, the combination of chemotherapy and radiotherapy is usually the treatment of choice [11].

Conclusion

The rarity of these malignancies allied with the marked histological diversity and the vast arsenal of surgical

techniques described in the literature are all nuances that make outcome comparisons difficult to assess. Prognosis is generally poor, with high recurrences and low survival, but

clearly histology, location and stage-dependent. Sound oncologic principles, with complete resections and negative margins, result in a better outcome.

REFERENCES / ЛИТЕРАТУРА

- Gras Cabrerizo J.R., Sarandeses García A., Montserrat I Gili J.R. et al. Revisión de los carcinomas de senos paranasales. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2007;58(6):266–75. (In Spanish).
- Harvey R.J., Dalgorf D.M. Chapter 10: Sinonasal malignancies. *Am J Rhinol Allergy* 2013;27(1 Suppl):S35–8. DOI: 10.2500/ajra.2013.27.3894.
- Eloy J.A., Svider P.F., Pfisterer M.J. et al. Carcinoma of the nasal cavity and anterior skull base. In: *Head and Neck Cancer: Management and Reconstruction*. Ed. by E.M. Genden. 2nd ed. New York: Thieme, 2019. Pp. 278–303.
- Dutta R., Dubal P.M., Svider P.F. et al. Sinonasal malignancies: a population-based analysis of site-specific incidence and survival. *Laryngoscope* 2015;125(11):2491–7. DOI: 10.1002/lary.25465.
- Su S.Y., Kupferman M.E., DeMonte F. et al. Endoscopic resection of sinonasal cancers. *Curr Oncol Rep* 2014;16(2):369. DOI: 10.1007/s11912-013-0369-6.
- Turner J.H., Reh D.D. Incidence and survival in patients with sinonasal cancer: a historical analysis of population-based data. *Head Neck* 2012;34(6):877–85. DOI: 10.1002/hed.21830.
- Ho A.S., Zanation A.M., Ganly I. Malignancies of the paranasal sinus. In: *Cummings Otolaryngology Head and Neck Surgery*. Ed. by P.W. Flint, B.H. Haughey, V.J. Lund et al. 6th ed. Philadelphia: Elsevier, 2015. Pp. 1176–201.
- Tumours of the nasal cavity, paranasal sinuses and skull base. In: *WHO Classification of Head and Neck Tumours*. Ed. by A.K. El-Naggar, J.K. Chan, J.R. Grandis et al. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2017. Pp. 11–60.
- Nasal cavity and paranasal sinuses. In: *AJCC Cancer Staging Manual*. Ed. by M.B. Amin, S.B. Edge, F.L. Greene et al. 8th ed. New York: Springer, 2017. Pp. 137–47.
- Pharynx and Esophagus. In: *Jatin Shah's Head and Neck Surgery and Oncology*. Ed. by J.P. Shah, S.G. Patel, B. Singh. 4th ed. Philadelphia: Elsevier, 2012. P. 304.
- Götte K., Hörmann K. Sinonasal malignancy: what's new? *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2004;66(2):85–97. DOI: 10.1159/000077801.
- Goldenberg D., Golz A., Fradis M. et al. Malignant tumors of the nose and paranasal sinuses: a retrospective review of 291 cases. *Ear Nose Throat J* 2001;80(4):272–7.
- Bhayani M.K., Yilmaz T., Sweeney A. et al. Sinonasal adenocarcinoma: a 16-year experience at a single institution. *Head Neck* 2014;36(10):1490–6. DOI: 10.1002/hed.23485.
- Nasal cavity and paranasal sinuses. In: *Jatin Shah's Head and Neck Surgery and Oncology*. Ed. by J.P. Shah, S.G. Patel, Singh B. 4th ed. Philadelphia: Elsevier, 2012. P. 104.
- Danesh-Sani S.A., Sarafraz A., Chamani M., Derakhshandeh H. Paranasal sinuses malignancies: a 12-year review of clinical characteristics. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2016;21(5):e626–e630. DOI: 10.4317/medoral.21170.
- Spiro J.D., Soo K.C., Spiro R.H. Squamous carcinoma of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Am J Surg* 1989;158(4):328–32. DOI: 10.1016/0002-9610(89)90127-x.
- Austin J.R., Kershiznek M.M., McGill D., Austin S.G. Breast carcinoma metastatic to paranasal sinuses. *Head Neck* 1995;17(2):161–5. DOI: 10.1002/hed.2880170217.
- Maschka D.A., McCulloch T.M., Nerad J.A. Prostate cancer metastatic to the orbit. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1996;105(1):70–1. DOI: 10.1177/000348949610500113.
- Terada T. Renal cell carcinoma metastatic to the nasal cavity. *Int J Clin Exp Pathol* 2012;5(6):588–91.
- Harbo G., Grau C., Bundgaard T. et al. Cancer of the nasal cavity and paranasal sinuses. A clinico-pathological study of 277 patients. *Acta Oncol* 1997;36(1):45–50. DOI: 10.3109/02841869709100731.
- Tufano R.P., Mokadam N.A., Montone K.T. et al. Malignant tumors of the nose and paranasal sinuses: hospital of the University of Pennsylvania experience 1990–1997. *Am J Rhinol* 1999;13(2):117–23. DOI: 10.2500/105065899782106698.
- Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphomas. In: *AJCC Cancer Staging Manual*. Ed. by M.B. Amin, S.B. Edge, F.L. Greene et al. 8th ed. New York: Springer, 2017. Pp. 937–58.
- Dulgierov P., Calcaterra T. Esthesioneuroblastoma: the UCLA experience 1970–1990. *Laryngoscope* 1992;102(8):843–9. DOI: 10.1288/00005537-199208000-00001.
- O'Sullivan B., Maki R.G., Agulnik M. et al. Soft tissue sarcoma of the head and neck. In: *AJCC cancer staging manual*. Ed. by M. Amin, S. Edge, F. Greene et al. 8th ed. New York: Springer, 2017. Pp. 113–21.
- Koivunen P., Mäkitie A., Bäck L. et al. A national series of 244 sinonasal cancers in Finland in 1990–2004. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2012;269(2):615–21. DOI: 10.1007/s00405-011-1615-x.
- Stammberger H., Anderhuber W., Walch C., Papaethymiou G. Possibilities and limitations of endoscopic management of nasal and paranasal sinus malignancies. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 1999;53(3):199–205.
- Meccariello G., Deganello A., Choussy O. et al. Endoscopic nasal versus open approach for the management of sinonasal adenocarcinoma: a pooled-analysis of 1826 patients. *Head Neck* 2016;38(1 Suppl):E2267–74. DOI: 10.1002/hed.24182.
- Suh J.D., Ramakrishnan V.R., Chi J.J. et al. Outcomes and complications of endoscopic approaches for malignancies of the paranasal sinuses and anterior skull base. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2013;122(1):54–9. DOI: 10.1177/000348941312200110.
- Castellnuovo P., Battaglia P., Turri-Zanoni M. et al. Endoscopic endonasal surgery for malignancies of the anterior cranial base. *World Neurosurg* 2014;82(6 Suppl):S22–31. DOI: 10.1016/j.wneu.2014.07.021.
- Castellnuovo P., Turri-Zanoni M., Battaglia P. et al. Sinonasal malignancies of anterior skull base: histology-driven treatment strategies. *Otolaryngol Clin North Am* 2016;49(1):183–200. DOI: 10.1016/j.otc.2015.09.012.
- Nicolai P., Castellnuovo P., Bolzoni Villaret A. Endoscopic resection

- of sinonasal malignancies. *Curr Oncol Rep* 2011;13(2):138–44.
DOI: 10.1007/s11912-011-0151-6.
32. Ganly I., Patel S.G., Singh B. et al. Craniofacial resection for malignant paranasal sinus tumors: report of an International Collaborative Study. *Head Neck* 2005;27(7):575–84.
DOI: 10.1002/hed.20165.
33. Khademi B., Moradi A., Hoseini S., Mohammadianpanah M. Malignant neoplasms of the sinonasal tract: report of 71 patients and literature review and analysis. *Oral Maxillofac Surg* 2009;13(4): 191–9. DOI: 10.1007/s10006-009-0170-8.
34. 'T Mannetje A., Kogevinas M., Luce D. et al. Sinonasal cancer, occupation, and tobacco smoking in European women and men. *Am J Ind Med* 1999;36:101–7.
DOI: 10.1002/(sici)1097-0274(199907)36:1<101::aid-ajim14>3.0.co;2-a.
35. Pfister D.G., Spencer S., Adelstein D. et al. Head and Neck Cancers, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2020;18(7):873–98.
DOI: 10.6004/jnccn.2020.0031.

Authors' contribution

L.G. Castelhana: designed the study, collected and analyzed data, reviewed current literature related to the study, drafted the manuscript;

F.A. Correia: performed statistical analysis;

D.F. Raposo: collected and analyzed data regarding spindle cell carcinomas;

A.H. Campos: collected and analyzed data regarding mucosal melanoma;

M.R. Melo, S.A. Pereira, M.C. Mariano: collected data for analysis, edited the manuscript;

L. Ferreira, P. Montalvão, M.T. Magalhães: participated in the diagnosis, surgical treatment and follow-up of all patients, reviewed the manuscript.

Вклад авторов

L.G. Castelhana: разработка дизайна исследования, сбор и анализ данных, обзор литературы по теме исследования, написание текста статьи;

F.A. Correia: статистический анализ данных;

D.F. Raposo: сбор и анализ данных по веретеноклеточному раку;

A.H. Campos: сбор и анализ данных по меланоме слизистой оболочки;

M.R. Melo, S.A. Pereira, M.C. Mariano: сбор данных для анализа, редактирование статьи;

L. Ferreira, P. Montalvão, M.T. Magalhães: диагностика, хирургическое лечение и отслеживание пациентов, редактирование статьи.

ORCID of authors / ORCID авторов

L.G. Castelhana: <https://orcid.org/0000-0001-6501-6941>

D.F. Raposo: <https://orcid.org/0000-0001-9337-0737>

S.A. Pereira: <https://orcid.org/0000-0002-8341-078X>

M.C. Mariano: <https://orcid.org/0000-0002-6898-9631>

L. Ferreira: <https://orcid.org/0000-0001-7268-7495>

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Financing. The work was performed without external funding.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Статья поступила: 04.06.2021. **Принята к публикации:** 18.08.2021.

Article submitted: 04.06.2021. **Accepted for publication:** 18.08.2021.

DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-3-18-29



Применение «химерного» аутоотканевого комплекса из бассейна подлопаточных сосудов для реконструкции верхней челюсти после резекции по поводу злокачественных опухолей

М.В. Болотин¹, В.А. Соболевский¹, И.В. Орлова¹, И.М. Гельфанд¹, Х. Чень²

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

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

Контакты: Ирина Владиславовна Орлова orlova-travmatolog@mail.ru

Цель работы – оценить результаты реконструктивных вмешательств с использованием свободных реваскуляризованных тканевых комплексов лопаточной области у пациентов после резекции верхней челюсти по поводу злокачественных опухолей.

Материалы и методы. За период 2014–2020 гг. у 19 пациентов выполнено замещение пострезекционных дефектов верхней челюсти с помощью свободных кровоснабжаемых лоскутов лопаточной области. В 1-й группе ($n = 10$) устраняли дефект после тотальной максиллэктомии с сохранением глазного яблока с помощью «химерного» тканевого комплекса, части которого позиционировали в нескольких плоскостях. Во 2-й группе ($n = 9$) выполнено замещение тотальных и субтотальных дефектов твердого неба и альвеолярного отростка с помощью свободного лоскута с включением угла лопатки, который располагали горизонтально. Оценивали функциональные и эстетические результаты реконструкций, степень морфологического соответствия восстановленных структур, а также частоту послеоперационных осложнений.

Результаты. В 1-й группе тотальный некроз лоскута отмечен в 2 (20 %) случаях (в 1 (10 %) случае – некроз кожного фрагмента). Во 2-й группе некроз трансплантата выявлен у 1 (11 %) пациента. Удовлетворительные и отличные эстетические и функциональные результаты достигнуты у 6 (60 %) больных 1-й группы и 8 (89 %) больных 2-й группы.

Заключение. Лопаточный лоскут обладает рядом преимуществ для микрохирургической реконструкции, в числе которых наличие длинной сосудистой ножки с большим диаметром сосудов, различный тканевой состав, возможность забора в «химерном» варианте (со значительной подвижностью частей), низкий показатель частоты сосудистых поражений области, а главное – морфологически близкое расположение костной ткани лопатки к верхней челюсти, что позволяет успешно использовать этот лоскут на реконструктивном этапе хирургического лечения пациентов с распространенными опухолевыми процессами верхней челюсти.

Ключевые слова: лопаточный лоскут, реконструкция верхней челюсти, максиллэктомия, микрохирургия, реконструктивная хирургия, онкология

Для цитирования: Болотин М.В., Соболевский В.А., Орлова И.В. и др. Применение «химерного» аутоотканевого комплекса из бассейна подлопаточных сосудов для реконструкции верхней челюсти после резекции по поводу злокачественных опухолей. Опухоли головы и шеи 2021;11(3):18–29. DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-3-18-29.

The use of a “chimeric” autotissue complex from the subscapularis vascular basin for maxillary reconstruction after malignant tumors resection

M. V. Bolotin¹, V. A. Sobolevsky¹, I. V. Orlova¹, I. M. Gelfand¹, H. Chen²

¹N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; Bld. 2 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia

Contacts: Irina Vladislavovna Orlova orlova-travmatolog@mail.ru

The objective of this work – to evaluate the results of reconstructive interventions using free revascularized tissue complexes of the scapular region in patients after maxillary resection for malignant tumors.

Materials and methods. Between 2014–2020 the post-resection maxillary defects were replaced with free blood-supplied flaps of the scapular region in 19 patients. In Group 1 ($n = 10$), the defect was eliminated after total maxillectomy with preservation of the eyeball using a “chimeric” tissue complex, parts of which were positioned in several planes. In Group 2 ($n = 9$), total and subtotal defects of the hard palate and alveolar process were replaced using a free flap with the inclusion of the scapula angle, which was placed horizontally. The functional and aesthetic results of the reconstructions, the degree of morphological correspondence of the reconstructed structures, as well as the incidence of postoperative complications were assessed.

Results. In Group 1 total necrosis of the flap was noted in 2 cases (20 %), in 1 (10 %) case – necrosis of the skin fragment). In Group 2 graft necrosis was observed in 1 (11 %) patient. Satisfactory and excellent aesthetic and functional results were achieved in 6 (60 %) patients in Group 1 and 8 (89 %) patients in Group 2.

Conclusion. The scapular flap has a number of advantages for microsurgical reconstruction, including the presence of a long vascular pedicle with large vessels, inclusion of different tissues, possibility of harvesting a “chimeric” version (with significant mobility of parts), low rate of vascular lesions in the area, and most importantly, morphologically close location of bone tissue of the scapula to the maxilla, which ensures successful application of this flap for maxillary repair in patients with advanced cancer of the upper jaw.

Key words: scapular flap, maxillary reconstruction, maxillectomy, microsurgery, reconstructive surgery, oncology

For citation: Bolotin M.V., Sobolevsky V.A., Orlova I.V. et al. The use of a “chimeric” autotissue complex from the subscapularis vascular basin for maxillary reconstruction after malignant tumors resection. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2021;11(3):18–29. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-3-18-29.

Введение

Верхняя челюсть является ключевой структурой, определяющей анатомию средней зоны лица. Она выполняет опорную функцию и обеспечивает такие жизненно важные процессы, как жевание, глотание и правильное речеобразование. Кроме того, к верхней челюсти прикрепляются большинство мимических мышц [1, 2]. Выраженные нарушения этих функций и эстетической формы лица приводят к тяжелым психологическим и социальным последствиям [3]. Верхняя челюсть часто включается в блок удаляемых тканей при резекции злокачественных опухолей слизистой оболочки полости носа и придаточных пазух, мягкого и твердого неба, ретромолярной области, глазницы [4]. В 40–56 % случаев пациенты с местно-распространенным процессом оказываются в специализированном стационаре на стадии, когда радикальное хирургическое лечение приводит к обширным комбинированным дефектам, включающим как кости, так и мягкие ткани нескольких смежных анатомических областей [5, 6]. Для замещения таких дефектов практически безальтернативным методом является микрохирургическая реконструкция с использованием свободных комплексов тканей из различных донорских зон.

Длительное время использование съемных протезов-обтураторов было единственной альтернативной реабилитации данной категории больных. Однако, несмотря на удовлетворительный и быстрый результат, в отдаленном периоде большинство пациентов отмечают выраженный дискомфорт, связанный с необходимостью ежедневного ухода за протезом, его нестабильностью, небо-глочной недостаточностью,

изъязвлением в местах контакта протеза с тканями [3, 5, 7]. Ряд авторов в ретроспективных исследованиях сравнили функциональные и эстетические результаты использования протезов и реконструкции с помощью свободных лоскутов и сделали вывод, что реконструкция имеет преимущества, которые более выражены в группах пациентов с обширными дефектами. Также следует учитывать прогрессирующий коллапс средней зоны лица, который невозможно предотвратить протезированием [7–9].

Микрохирургическая реконструкция верхней челюсти сопряжена с рядом проблем. Сложная трехмерная анатомия дефекта, включающего структуры, различные по тканевому составу и располагающиеся в нескольких плоскостях, значительная удаленность дефекта от реципиентных сосудов шеи, а также высокая функциональная нагрузка на восстановленные ткани представляют сложность для хирургов [8, 10]. При планировании операции и выборе оптимального способа реконструкции необходимо добиться наиболее полного замещения утраченных структур челюсти и их функциональных возможностей [11]. Основными задачами реконструкции у данной категории больных являются: обеспечение поддержки содержимого орбиты; разграничение полости рта и носа; восстановление альвеолярного отростка; создание условий для последующей дентальной реабилитации и хорошие эстетические результаты [8, 12].

Характер дефекта обуславливает выбор донорских зон, которые позволяют включить в состав лоскута кость, а также (при необходимости) мышцы и кожные покровы. Для устранения дефектов используют различные

лоскуты. Наибольшее число исследований посвящены свободным кровоснабжаемым комплексам тканей с включением гребня подвздошной, малоберцовой, лучевой костей и лопатки. Несмотря на возможность забора большого количества костной ткани, тканевые комплексы с нижних конечностей имеют ограниченные ресурсы (мягкие ткани характеризуются невыраженной подвижностью). Еще одним их недостатком является небольшая длина сосудистой ножки. Кроме того, высокие показатели частоты сосудистых поражений нижних конечностей исключают возможность использования этого способа реконструкции у ряда пациентов. Для лучевого кожно-костного лоскута, помимо небольших тканевых ресурсов, важным ограничением является высокая морбидность донорской зоны [2, 13, 14].

Возможность свободной пересадки лоскута, включающего кость лопатки, с целью реконструкции тканей лицевого скелета впервые была описана в 1986 г. W. Swartz и соавт. К концу 1990-х годов ряд авторов продемонстрировали возможности использования лопаточного лоскута при реконструкции тканей нижней челюсти, средней зоны лица и черепа [15–17]. К настоящему моменту накоплен достаточно большой опыт, позволяющий анализировать реконструктивные возможности данной донорской области [1, 5, 13, 18–21]. В 2000 г. V. Uglesic и соавт. опубликовали результаты замещения дефектов после максиллэтомии с экзентерацией глазницы с помощью донорских тканей лопаточной области у 23 пациентов. У 17 из них был применен «химерный» вариант с включением широчайшей мышцы спины, которую располагали в полости рта для замещения дефекта неба. При этом в 1 случае отмечен полный некроз трансплантата вследствие тромбоза в области сосудистых анастомозов, а в 2 случаях — частичный некроз сложного лоскута. У 2 пациентов после операции зарегистрированы тяжелые общехирургические осложнения. Тем не менее авторы отмечают хорошие результаты реконструкции у большинства пациентов и надежность восстановленных тканей [19]. В 2008 г. R. Clark и соавт. представили серию наблюдений за 14 пациентами, у которых пострезекционный дефект верхней челюсти был замещен костно-мышечным реваскуляризированным трансплантатом с включением угла лопатки. Во всех случаях наблюдалось приживание лоскута, и спустя период наблюдения (до 36 мес) отмечены хорошие функциональные и эстетические результаты. Также авторы отметили низкую морбидность донорской области, незначительный дефицит функции верхней конечности на стороне забора лоскута [10]. D.B. Chereha и соавт. в 2010 г. оценили результаты реконструктивных операций у 21 пациента с дефектами лицевого скелета и отметили ключевые преимущества лопаточной области: наличие различных типов тканей, доступных в системе лопат-

точных сосудов, которые можно легко расположить в трехмерном пространстве, и длинная сосудистая ножка [20].

В 2018 г. были представлены результаты самого крупного за 12 лет исследования, включавшего 163 пациента с дефектами верхней и нижней челюстей. У 42 больных для замещения дефектов использовали лопаточный лоскут. По результатам оценки реконструкции осложнения в виде частичного или тотального некроза лоскута были отмечены лишь в 5–7 % случаев, что показало большую надежность тканей лопаточной области по сравнению с лоскутами на основе малоберцовой кости и гребня подвздошной кости. Однако авторы отметили большее операционное время из-за невозможности одновременной работы 2 хирургических бригад [21].

Таким образом, в ряде исследований, посвященных реконструкции тканей челюстно-лицевой области лопаточным лоскутом, были показаны схожие результаты реконструкции, что дает основание для преимущественного выбора данной донорской зоны.

Подлопаточная артерия отходит от подмышечной артерии и приблизительно через 3 см делится на торакодорсальную и огибающую лопатку артерии. Сосудистая анатомия системы подлопаточной артерии позволяет выполнить забор сложного лоскута, включающего лопаточный и окололопаточный кожно-фасциальные лоскуты, кожно-мышечный лоскут на основе широчайшей мышцы спины, переднюю зубчатую мышцу (изолированно или с прилежащей кожей и частью ребра), угол и латеральный край лопатки с покрывающими ее мышцами. Это дает возможность использовать различные комбинации тканей со значительной мобильностью составных частей, которые можно расположить в различных плоскостях. Реваскуляризация всех тканей осуществляется на 1 сосудистом пучке: подлопаточной артерией и вене [21, 22].

При выделении лоскута нужно учитывать ряд моментов. Прежде всего следует принимать во внимание вариабельность сосудистой архитектоники, особенно при включении в лоскут угла лопатки. J.J. Coleman и M.R. Sultan в 1991 г. в ходе морфологических исследований и в процессе оперативных вмешательств доказали постоянное присутствие угловой артерии [23]. Однако S. Seneviratne и соавт. при проведении в 1999 г. серии анатомических исследований выявили, что примерно в 25 % случаев угловая артерия берет свое начало от ветви к передней зубчатой мышце. У 20 % пациентов разделение торакодорсальной артерии на ветви, идущие к передней зубчатой, широчайшей мышцам и углу лопатки, происходит на одном уровне, образуя трифуркацию. В 4 % случаев артерия отходит от торакодорсальной артерии проксимальнее зубчатой ветви, в 51 % случаев — дистальнее этой ветви [24, 25].

Многие авторы отмечают, что костная ткань лопатки имеет схожую структуру с верхней челюстью [9, 22,

23, 26]. Угол лопатки представляет собой тонкую плоскую кость и используется для восстановления нижней стенки орбиты, твердого неба и передней стенки верхней челюсти. Мышцы, покрывающие дистальные отделы лопатки, как правило, включают в лоскут, замещающий дефект твердого неба. Мышечная поверхность быстро эпителизируется, способствует облитерации небольших остаточных дефектов, а также защищает восстановленные структуры при проведении лучевой терапии, снижая риск возникновения радионекроза [10]. Включение в лоскут латерального края лопатки играет ведущую роль при утрате фронтальных отделов челюсти, поскольку его морфология имеет схожую структуру с тканями альвеолярного отростка. Это позволяет провести впоследствии полноценную дентальную реабилитацию [11, 26]. Кожно-фасциальные фрагменты сложного лоскута используются в основном при устранении сквозных дефектов, включающих покровные ткани, а также для восстановления объема мягких тканей и достижения симметрии лица [13, 19, 27].

В последнее время появилась возможность максимально оптимизировать точность подобных реконструктивных операций с использованием предоперационного планирования с применением компьютерной томографии (КТ) и индивидуальных резекционных шаблонов и имплантатов. Создание трехмерных моделей позволяет максимально точно оценить объем резекции и анатомию дефекта, упрощает моделирование костных фрагментов аутотрансплантата и, следовательно, сокращает время операции [13, 28].

Материалы и методы

За период с 2014 г. по 2020 г. в хирургическом отделении опухолей головы и шеи НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина замещение дефектов верхней челюсти с помощью свободных ревааскуляризованных тканевых комплексов лопаточной области выполнено у 19 пациентов (табл. 1). Среди них — 9 мужчин и 10 женщин. Средний возраст пациентов составил 49 лет (20–65 лет). Большинство больных оперированы по поводу рецидивов после предшествующего химиолучевого лечения (6 (32 %) пациентов) и по поводу местно-распространенных процессов (Т3, Т4) (6 (32 %) пациентов). Хирургическое лечение по поводу локализованного процесса Т2 проведено у 2 (11 %) больных. Реконструкция после резекции доброкачественной опухоли верхней челюсти выполнена у 1 (5 %) пациента. У 4 (21 %) больных проведена отсроченная реконструкция по поводу рубцовой деформации средней зоны лица после предшествующего комбинированного или комплексного лечения. Для оценки объема резекции и локализации дефекта мы использовали классификации, разработанные D.J. Okay и соавт. (2001) и J.S. Brown и R. Shaw (2010) [4, 11].

Более чем в половине случаев — у 10 (53 %) пациентов — ткани лопаточной области были использованы для

Таблица 1. Характеристика пациентов, которым выполнена реконструкция верхней челюсти тканями лопаточной области

Table 1. The characteristics of patients with maxillary reconstruction with tissues of the scapular region

Показатель Parameter	Число пациентов, абс. (%) Number of patients, abs. (%)		
	1-я группа n = 10 (53 %) Group 1 n = 10 (53 %)	2-я группа n = 9 (47 %) Group 2 n = 9 (47 %)	Всего n = 19 (100 %) Total n = 19 (100 %)
Пол: Gender:			
мужчины male	6 (60)	5 (56)	11 (58)
женщины female	4 (40)	4 (44)	8 (42)
Стадия: Stage:			
T2	0	2 (22)	2 (11)
T3	1 (10)	2 (22)	3 (16)
T4	2 (20)	1 (11)	3 (16)
Рецидив Relapse	2 (20)	4 (45)	6 (32)
Рубцовая деформация Cicatricial deformity	4 (40)	0	4 (21)
Доброкачественная опухоль Benign tumor	1 (10)	0	1 (4)
Состав лоскута: Flap composition:			
угол лопатки + фрагмент зубчатой мышцы scapula angle, serratus muscle fragment	7 (70)	9 (100)	16 (84)
угол лопатки, + фрагмент зубчатой мышцы + кожа окололопаточной области scapula angle + serratus muscle fragment + skin of the scapular region	3 (30)	0	3 (16)

устранения дефектов после тотальной максиллэктомии с сохранением глазного яблока (класс III по классификации Brown—Shaw) (1-я группа). В данной группе реконструкция тканей выполнена с помощью «хирургического» лопаточного лоскута, который включал фрагмент угла лопатки и часть зубчатой мышцы. В 3 случаях у пациентов с дефектом покровных тканей в состав сложного лоскута включался кожно-жировой окололопаточный лоскут.

У 9 (47 %) пациентов было выполнено замещение дефектов после тотальной или субтотальной (61–100 % от площади твердого неба) резекции твердого неба и альвеолярного отростка верхней челюсти (классы I и II по классификации Brown–Shaw, классы I–III по классификации D.J. Ока и соавт.) (2-й группа). У всех пациентов данной группы использовался лопаточный лоскут, включавший только фрагмент угла лопатки и покрывающие его мышцы.

Во всех случаях проводили предоперационное планирование. Выполняли КТ лицевого скелета и лопатки с шагом 1–1,5 мм. Укладку пациента для сканирования осуществляли по стандартным для исследуемых областей протоколам. Далее по КТ-снимкам выполняли планирование в трехмерном пространстве с выделением костных структур лицевого скелета и лопатки. Определяли локализацию и протяженность предполагаемого дефекта верхней челюсти. Далее выполняли трехмерное компьютерное моделирование требуемой геометрии и расположения костного аутотрансплантата соответственно предполагаемому дефекту (рис. 1).

Определяли необходимую структуру, геометрию трансплантата, расположение крепежных отверстий. Реконструкцию нижнеглазничной стенки осуществляли с помощью индивидуального титанового сетчатого имплантата. Для более надежной фиксации имплантат имел ответвления с боковых сторон (так называемые «усы»). С латеральной стороны формировались 2 ответвления для фиксации в скуловой кости, а с медиальной — 1 ответвление с изгибом, повторяющим контур носовой кости (рис. 2). Помимо сетчатого имплантата, в компьютерной среде создавали шаблон для забора лопаточного аутотрансплантата, подбирали вид и размеры крепежных элементов.

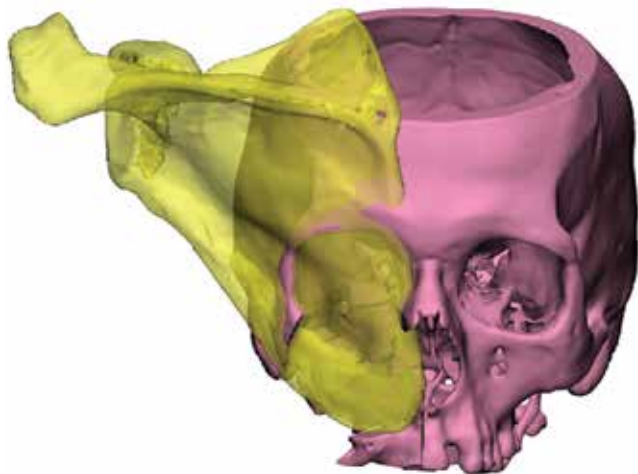


Рис. 1. 3D-компьютерное моделирование расположения костного ауто-трансплантата в области дефекта верхней челюсти после тотальной максиллэктомии с сохранением глазного яблока

Fig. 1. 3D computer simulation of the bone autologous graft location in the area of the maxillary defect after total maxillectomy with orbital preservation

Переднюю стенку гайморовой пазухи и альвеолярный отросток верхней челюсти восстанавливали с помощью угла лопатки, кровоснабжаемого угловой артерией из системы торакодорсальной артерии. Костный фрагмент забирали с покрывающими его заднюю поверхность мышцами (малой круглой и подостной), моделировали согласно предварительно изготовленному шаблону и располагали вертикально таким образом, чтобы наиболее толстый латеральный край устранял дефект резецированного альвеолярного отростка, а медиальный край использовали для восстановления латеральной стенки полости носа. Фрагмент зубчатой мышцы применяли для устранения дефекта твердого неба. Сетчатый титановый имплантат нижнеглазничной стенки располагали по верхнему краю лопатки с фиксацией непосредственно к аутотрансплантату, скуловой и носовой костям (рис. 3). Сверху имплантат укрывали фрагментом подостной мышцы (рис. 4).

Дополнительно нижнюю часть лопаточного ауто-трансплантата фиксировали к опилу альвеолярного отростка верхней челюсти при помощи титановой мини-пластины. У 1 (10 %) пациента 1-й группы для реконструкции тканей твердого неба дополнительно использовали кожно-жировой лоскут окологлазничной области, кровоснабжаемый горизонтальной ветвью артерии, огибающей лопатку. В случае дефекта мягких тканей щечной или скуловой областей (2 (20 %) наблюдения) для реконструкции использовали кожно-жировой лоскут окологлазничной области.

У пациентов 2-й группы с дефектами в области твердого неба применяли угол лопатки, который позиционировали горизонтально (рис. 5).

Забор лоскута всегда осуществляли из положения пациента на боку с отведенной до 90° верхней конечностью после завершения резекционного этапа оперативного вмешательства и подготовки реципиентных сосудов шеи. Перед забором отмечали основные анатомические ориентиры: нижний угол, ость и латеральный край лопатки, а также передний край широчайшей мышцы спины. Если не предполагалось включения в состав лоскута кожного фрагмента, выполняли С-образный



Рис. 2. Внешний вид индивидуального сетчатого имплантата для восстановления нижней стенки глазницы

Fig. 2. The appearance of an individual mesh implant to restore the lower wall of the orbit

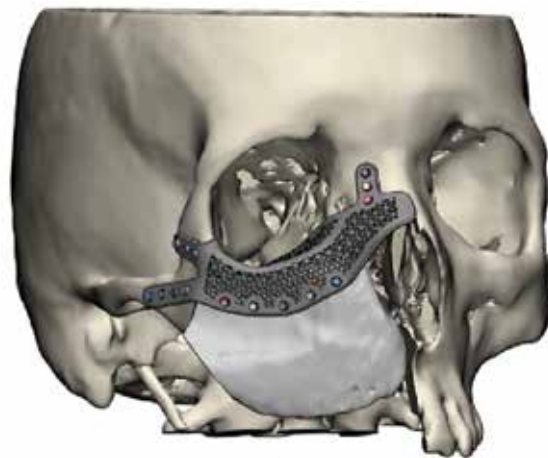
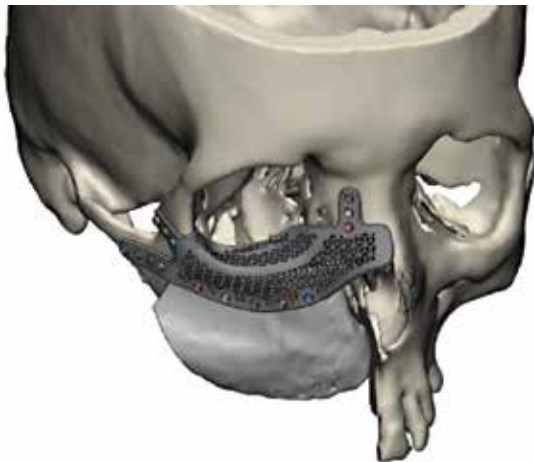


Рис. 3. 3D-компьютерное моделирование реконструкции дефекта верхней челюсти и расположения лопаточного аутотрансплантата и индивидуального сетчатого имплантата нижнеглазничной стенки для реконструкции

Fig. 3. 3D computer simulation of maxillary defect reconstruction and location of the scapular autologous graft and the individual mesh implant for orbital wall reconstruction



Рис. 4. Вид операционной раны после реконструкции тотального дефекта верхней челюсти «химерным» аутоканевым комплексом с включением угла лопатки и кожи окололопаточной области. Реконструкция нижнеглазничной стенки выполнена при помощи индивидуального сетчатого имплантата, который укрыт фрагментом подостной мышцы

разрез от середины подмышечной впадины по переднему краю широчайшей мышцы спины по направлению к углу лопатки.



Рис. 5. Схема расположения лопаточного лоскута в области дефекта твердого неба

Fig. 5. The location of the scapular flap in the area of the defect of the hard palate

Определяли латеральный край широчайшей мышцы. Ее отделяли от большой круглой мышцы в области угла лопатки и визуализировали угловую артерию. Последнюю выделяли до места отхождения от торакодорсальной артерии, которую прослеживали проксимально до подлопаточной артерии. Если в состав лоскута включали фрагмент передней зубчатой мышцы, то дополнительно выделяли зубчатую ветвь, которая в большинстве случаев отходила от торакодорсальной артерии на одном уровне с угловой ветвью, в 1 случае — несколько дистальнее угловой (рис. 6, 7).

Остеотомию выполняли согласно предварительно изготовленному шаблону, отступив 5–7 см от угла лопатки. Электроножом пересекали подлопаточную

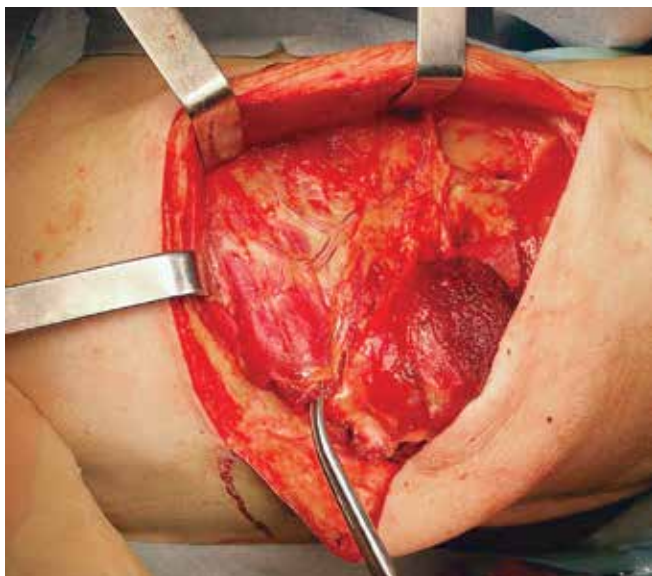


Рис. 6. Этап диссекции сосудистой ножки лоскута (выделена торако-дорсальная артерия и ее угловая и зубчатая ветви)

Fig. 6. Stage of dissection of the vascular pedicle of the flap (the thoracodorsal artery and its angular and serratus branches are defined)



Рис. 7. «Химерный» аутоканевый комплекс с включением угла лопатки и фрагмента передней зубчатой мышцы

Fig. 7. "Chimeric" autotissue complex with the inclusion of the angle of the scapula and a fragment of the serratus anterior muscle

и малую круглую мышцы, а также необходимый фрагмент зубчатой мышцы. Сосудистую ножку выделяли проксимально, перевязывали выше места отхождения артерии, огибающей лопатку (в 100 % случаев — на уровне подлопаточных артерии и вены для получения максимально длинной сосудистой ножки).

В случае включения в состав лоскута кожи окололопаточной области на 1-м этапе выкраивали кожный фрагмент. Ширина лоскута должна быть не более 8–10 см, чтобы обеспечить возможность первичного закрытия донорской раны. Латеральный край кожного фрагмента располагали в проекции трехстороннего



Рис. 8. Предоперационная разметка «химерного» аутоканевого комплекса с включением угла лопатки, зубчатой мышцы и кожи окололопаточной области

Fig. 8. Preoperative marking of the "chimeric" autotissue complex with the inclusion of the angle of the scapula, serratus muscle, skin of the periscapular region

отверстия, где артерия, огибающая лопатку, проходит вдоль фасциальной перегородки между большой и малой круглыми мышцами (рис. 8).

После забора трансплантата выполняли его окончательное моделирование и фиксацию в области дефекта. В качестве реципиентных сосудов использовали лицевую артерию и лицевую вену или наружную яремную вену. В течение 7–10 дней после операции назначались антикоагулянты в профилактических дозах. Срок пребывания пациента в стационаре составил 7–22 дня (в среднем — 15 дней).

Результаты

Оценка функциональных и эстетических результатов лечения проводилась через 6 мес после оперативного лечения. Анализ эстетических результатов осуществлялся путем сравнения дооперационных (до появления опухолевой деформации) и послеоперационных фотографий и согласно опроснику European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Head and Neck Module (EORTC QLQ-H&N35). При анализе фотографий оценивалось соотношение высоты и ширины лица, высоты нижней трети лица и общей его высоты. В случае резекции участка кожи дополнительно анализировалось соответствие цвета и текстуры. В зависимости от полученных результатов мы выделили 3 группы пациентов:

- отличные результаты: разница в оцениваемых параметрах на до- и послеоперационных фотографиях — не более 5 %; полное соответствие цвета и текстуры кожи;

- удовлетворительные результаты: разница в оцениваемых параметрах на до- и послеоперационных фотографиях — 6–10 %; несоответствие цвета и текстуры кожи лоскута;
- неудовлетворительные результаты: грубые деформации средней зоны лица (риностома, эктропион нижнего века, избыточность лоскута или грубая рубцовая деформация), требующие хирургической коррекции.

В зависимости от объема выполненного оперативного лечения оценивались следующие функции: двоеение и острота зрения, качество речи, возможность приема твердой и жидкой пищи.

Качество речи считалось отличным, если у пациента не возникало проблем с пониманием при общении по телефону; удовлетворительным — если речь была понятна только при личном разговоре, но возникали трудности с ее пониманием при разговоре по телефону; неудовлетворительным — при выраженной ринолалии.

Отличные эстетические результаты в 1-й группе пациентов достигнуты в 4 (40 %) случаях (рис. 9), удовлетворительные — в 2 (20 %), неудовлетворительные — в 2 (20 %). У 2 (20 %) пациентов на 2-е и 3-е сутки отмечен тотальный некроз лоскута вследствие артериального и венозного тромбоза. Неудовлетворительные результаты реконструкции в 1 наблюдении обусловлены некрозом кожного фрагмента лоскута вследствие венозного тромбоза на уровне снабжающей его ветви. При этом декомпенсации кровоснабжения других частей сложного лоскута (угла лопатки, фрагмента зубчатой мышцы) не возникло. В дальнейшем данному пациенту была выполнена повторная реконструктивная операция; дефект кожных покровов средней зоны лица замещен свободным лучевым кожно-фасциальным лоскутом. Еще в 1 случае через 1 мес после пластики «хирургическим» аутоотканевым комплексом отмечено прорезывание индивидуального имплантата нижнеглазничной сетки с формированием риностомы, что потребовало повторного оперативного вмешательства с удалением имплантата и закрытием риностомы несвободным лобным кожно-жировым лоскутом. Необходимо отметить, что в обоих случаях выполнялась отсроченная реконструкция после завершения комплексного лечения, включающая лучевую терапию (суммарная очаговая доза — до 60 Грей).

При оценке положения глазного яблока у 5 (50 %) пациентов достигнуто симметричное положение глазных яблок, у 3 (30 %) пациентов наблюдался энофтальм. Диплопия умеренной степени выраженности отмечена у 1 (10 %) больного, эктропион нижнего века — также у 1 (10 %) больного (табл. 2).

При оценке результатов реконструкции во 2-й группе в 1 (11 %) случае был отмечен тотальный некроз лоскута вследствие артериального тромбоза. В последующем реабилитация пациента осуществлена с помощью

Таблица 2. Результаты реконструкции верхней челюсти

Table 2. Results of maxillary reconstruction

Показатель Parameter	Число пациентов, абс. (%) Number of patients, abs. (%)		
	1-я группа (n = 10) Group 1 (n = 10)	2-я группа (n = 9) Group 2 (n = 9)	Всего (n = 19) Total (n = 19)
Приживление лоскутов Flap engraftment	8 (80)	8 (89)	16 (84)
Диета: Diet:			
без ограничений without restrictions	2 (20)	3 (33)	5 (26)
протертая пища mashed food	6 (60)	5 (56)	11 (58)
Проблемы с приемом жидкой пищи Liquid food problems	0	0	0
Эстетический результат: Aesthetic result:			
отличный excellent	4 (40)	5 (56)	9 (47)
удовлетворительный satisfactory	2 (20)	3 (33)	5 (26)
неудовлетворительный unsatisfactory	2 (20)	0	2 (11)
Качество речи: Speech quality:			
отличное excellent	6 (60)	8 (89)	14 (74)
удовлетворительное satisfactory	2 (20)	0	2 (11)
ринолалия rhinolalia	0	0	0
Положение глазного яблока: Eyeball position:			
симметричное symmetrical	5 (50)	Не оценива- лось Not rated	Не оценива- лось Not rated
диплопия diplopia	1 (10)		
энофтальм enophthalm	3 (30)		
эктропион нижнего века lower eyelid ectropion	1 (10)		

протеза-обтуратора. В 5 (56 %) случаях получены отличные (рис. 10) и в 3 (33 %) — удовлетворительные эстетические результаты. При анализе функциональных результатов отличное качество речи зарегистрировано у всех 8 (89 %) пациентов. Большинство больных при полноценном мягкотканном покрытии восстановленных костных структур и герметичном разобщении полостей принимали преимущественно протертую пищу (см. табл. 2). В сроки наблюдения дентальная



Рис. 9. Плоскоклеточный рак слизистой оболочки правой гайморовой пазухи T2N0M0. Внешний вид пациентки до операции (а) и спустя 6 мес после тотальной максиллэктомии с реконструкцией «химерным» лопаточным лоскутом (б). Внешний вид твердого неба (в) и альвеолярного отростка (г) верхней челюсти

Fig. 9. Stage T2N0M0 squamous cell carcinoma of right maxillary sinus mucosa. Patient's appearance before (a) and 6 months after (б) total maxillectomy with reconstruction using a chimeric scapular flap. Hard palate (в) and alveolar process (г) of the maxilla



Рис. 10. Внешний вид больного спустя 6 мес после оперативного вмешательства в объеме резекции альвеолярного отростка верхней челюсти, твердого и мягкого неба, боковой стенки ротоглотки, пластики дефекта ревааскуляризированным «химерным» аутоклеточным комплексом с включением угла лопатки, фрагмента зубчатой мышцы на микрососудистых анастомозах

Fig. 10. Patient's appearance 6 months after resection of the alveolar process of the maxilla, hard and soft palate, lateral wall of the oropharynx, and defect reconstruction using a revascularized chimeric autologous flap including the scapular angle, fragment of the serratus muscle on microvascular anastomoses

реабилитация не была выполнена из-за финансовых проблем.

Оценка функции ипсилатеральной донорской области верхней конечности осуществлялась у всех пациентов через 3 мес после операции по шкале DASH (The Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand Score). Результаты составили в среднем 5 баллов (1–18 баллов), что соответствует отличной и хорошей функции конечности.

Обсуждение

При передних и субтотальных дефектах твердого неба (классы I, IIb по классификации Brown–Shaw, классы II, III по классификации D.J. Okcu и соавт.) возникает необходимость восстановления альвеолярного отростка верхней челюсти. Для этого лучше подходят лоскуты, имеющие в своем составе реваскуляризованную кость. Методом выбора является костно-мышечный лоскут с включением угла лопатки, кровоснабжаемый угловой ветвью торакодорсальной артерии. В данной ситуации трансплантат располагается горизонтально таким образом, что наиболее толстый, латеральный, край угла лопатки формирует альвеолярный отросток верхней челюсти. В этом случае трехмерная анатомия угла лопатки почти полностью повторяет структуру твердого неба, а размеры костного фрагмента могут составлять от 8 до 14 см. Этого достаточно для замещения даже тотальных дефектов. Толщина латерального края угла лопатки составляет 28 ± 7 мм, что позволяет установить дентальные имплантаты. Возможность включения в состав лоскута участка зубчатой или большой круглой мышц на изолированном питающем сосуде свободно от костного фрагмента дает возможность выполнить замещение комбинированных дефектов твердого и мягкого неба, слизистой оболочки щеки и боковой стенки ротоглотки. Фиксация аутотрансплантата к оставшемуся фрагменту альвеолярного края верхней челюсти с одной стороны и опику скуловой кости с другой осуществляется с помощью мини-пластин. Длина сосудистой ножки лоскута достигает 20 см. Этого достаточно для формирования микрососудистых анастомозов с реципиентными сосудами шеи.

При тотальных дефектах верхней челюсти с сохранением глазного яблока (класс III по классификации Brown–Shaw) образуется комбинированный дефект,

требующий восстановления передней стенки и альвеолярного края верхней челюсти, твердого неба, нижнеглазничной стенки, а в ряде случаев и мягких тканей щечной и скуловой областей. Методом выбора является «хирургический» аутоканальный комплекс, состоящий из угла лопатки, кожи окололопаточной области и фрагмента зубчатой мышцы, кровоснабжаемых из системы торакодорсальной артерии.

Пространственное разобщение терминальных питающих ветвей костного, мышечного и кожного компонентов лоскута позволяет довольно свободно располагать их относительно друг друга в необходимой плоскости. Для реконструкции нижнеглазничной стенки предпочтительно использование индивидуально смоделированного титанового сетчатого имплантата, предварительно изготовленного с учетом антропометрических данных пациента, полученных по результатам предоперационного компьютерного 3D-моделирования.

Заключение

Лопаточная область представляет собой уникальную донорскую зону, которая дает возможность забора сложных лоскутов, включающих отдельные различные по составу тканевые комплексы, что позволяет закрыть обширные дефекты в нескольких плоскостях.

Длинная питающая ножка с сосудами большого диаметра, низкая частота сосудистых поражений, низкая морбидность донорской зоны обеспечивают универсальность реконструктивной операции с прогнозируемым исходом. Костная ткань лопатки морфологически схожа с тканью верхней челюсти, что подтверждено компьютерными данными, и позволяет восстановить контуры лицевого скелета, а также при необходимости осуществить полноценную дентальную реабилитацию.

Предоперационное КТ-планирование, изготовление индивидуальных резекционных шаблонов и индивидуального имплантата нижнеглазничной стенки дают возможность разработать точный план реконструктивной операции, оценить объем и тканевой состав дефекта. Это позволяет выполнить забор лоскута с учетом конфигурации дефекта, существенно сократить операционное время и провести оптимальную для каждого пациента реконструктивную операцию, обеспечивающую в большинстве случаев высокую удовлетворенность эстетическими и функциональными результатами лечения.

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

- Valentini V., Gennaro P., Torroni A. et al. Scapula free flap for complex maxillofacial reconstruction. *J Craniofac Surg* 2009;20(4):1125–31. DOI: 10.1097/SCS.0b013e3181abb482.
- O'Connell J., Bajwa M., Schache A., Shaw R. Head and neck reconstruction with free flaps based on the thoracodorsal system. *Oral Oncol* 2017;75:46–53. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2017.10.019.
- Eskander A., Kang, S., Teknos T., Old M. Advances in midface reconstruction. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2017;25(5):422–30. DOI: 10.1097/moo.0000000000000396.
- Okay D., Genden E., Buchbinder D., Urken M. Prosthodontic guidelines for surgical reconstruction of the maxilla: a classification system of defects. *J Prosthet Dent* 2001;86(4):352–63. DOI: 10.1067/jmpr.2001.119524.
- Kosutic D., Uglesic V., Knezevic P. et al. Latissimus dorsi-scapula free flap for reconstruction of defects following radical maxillectomy with orbital exenteration. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2008;61(6):620–7. DOI: 10.1016/j.bjps.2007.11.004.
- Gravvanis A., Apostolou K. et al. Single stage aesthetic and functional reconstruction of composite facial gunshot wound with a chimeric functioning muscle and fibular osseous flap. *Wiley Microsurgery* 2017;37(6):674–9. DOI: 10.1002/micr.30140.
- Rogers S., Lowe D., McNally D. et al. Health-related quality of life after maxillectomy: a comparison between prosthetic obturation and free flap. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61:174–81. DOI: 10.1053/joms.2003.50044.
- Costa H., Zenha H., Sequeira H. et al. Microsurgical reconstruction of the maxilla: Algorithm and concepts. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2015;68(5):e89–e104. DOI: 10.1016/j.bjps.2014.12.002.
- Burgess M., Leung M., Chellapah A. et al. Osseointegrated implants into a variety of composite free flaps: a comparative analysis. *Head Neck* 2017;39(3):443–47. DOI: 10.1002/hed.24609.
- Clark J., Vesely M., Gilbert R. Scapular angle osteomyogenous flap in postmaxillectomy reconstruction: defect, reconstruction, shoulder function, and harvest technique. *Head Neck* 2008;30(1):10–20. DOI: 10.1002/hed.20649.
- Brown J., Shaw R. Reconstruction of the maxilla and midface: introducing a new classification. *J Lancet Oncol* 2010;11(10):1001–8. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70113-3.
- Tracy J., Brandon B., Patel S. Scapular tip free flap in composite head and neck reconstruction. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2019;160(1):57–62. DOI: 10.1177/0194599818791783.
- He Y., Zhu H., Zhang Z. et al. Three-dimensional model simulation and reconstruction of composite total maxillectomy defects with fibula osteomyocutaneous flap flow-through from radial forearm flap. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2009;108(6):e6–12. DOI: 10.1016/j.tripleo.2009.07.027.
- Choi N., Cho J., Jang J. et al. Scapular tip free flap for head and neck reconstruction. *Clin Exp Otorhinolaryngol* 2015;8(4):422–9. DOI: 10.3342/ceo.2015.8.4.422.
- Swartz W., Banis J., Newton E. et al. The osteocutaneous scapular flap for mandibular and maxillary reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 1986;77:530–45. DOI: 10.1097/00006534-198604000-00003.
- Baker S., Sullivan M. Osteocutaneous free scapular flap for one-stage mandibular reconstruction. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1988;114(3):267–77. DOI: 10.1001/archotol.1988.01860150049015.
- Aviv J., Urken M., Vickery C. et al. The combined latissimus dorsi-scapular free flap in head and neck reconstruction. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1991;117:1242–50. DOI: 10.1001/archotol.1991.01870230058008.
- Vincent A., Burkes J., Williams F., Ducic Y. Free flap reconstruction of the maxilla. *Semin Plast Surg* 2019;33(1):30–7. DOI: 10.1055/s-0039-1677701.
- Uglesic V., Virag M., Varga S. et al. Reconstruction following radical maxillectomy with flaps supplied by the subscapular artery. *J Cranio-Maxillo-Facial Surg* 2000;28(3):153–60. DOI: 10.1054/jcms.2000.0137.
- Chepeha D., Khariwala S., Chanowski E. et al. Thoracodorsal artery scapular tip autogenous transplant: vascularized bone with a long pedicle and flexible soft tissue. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2010;136(10):958–64. DOI: 10.1001/archoto.2010.166.
- Wilkman T., Husso A., Lassus P. Clinical comparison of scapular, fibular, and iliac crest osseal free flaps in maxillofacial reconstructions. *Scand J Surg* 2019;108(1):76–82. DOI: 10.1177/1457496918772365.
- Inferior angle of the scapula as a vascularized bone graft: an anatomic study. *J Reconstr Microsurg* 2000;16(3):207–11. DOI: 10.1055/s-2000-7554.
- Papel I.D., Frodel J.L., Holt G.R. et al. Facial plastic and reconstructive surgery. New York: Thieme, 2016. Pp. 667–8.
- Coleman J., Sultan M. The bipedicle osteocutaneous scapula flap: a new subscapular system free flap. *Plast Reconstr Surg* 1991;87(4):682–92. DOI: 10.1097/00006534-199104000-00013.
- Seneviratne S., Duong C., Taylor G. The angular branch of the thoracodorsal artery and its blood supply to the inferior angle of the scapula: an anatomical study. *Plast Reconstr Surg* 1999;104(1):85–8.
- Piazza C., Paderno A., Taglietti V., Nicolai P. Evolution of complex palatomaxillary reconstructions: the scapular angle osteomuscular free flap. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2013;21(2):95–103. DOI: 10.1097/MOO.0b013e32835e8445.
- Kass J., Prisman E., Miles B. Guide design in virtual planning for scapular tip free flap reconstruction. *Laryngoscope* 2018;128(3):162–8. DOI: 10.1002/lary.2162.
- Tang A., Bearely S., Mannion K. The expanding role of scapular free-flaps. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2017;25(5):411–5. DOI: 10.1097/MOO.0000000000000393.

Вклад авторов

М.В. Болотин: проведение операций, ассистирование, другое лечение, получение и анализ клинических данных, написание текста статьи, подготовка иллюстративного материала;

В.А. Соболевский: научное редактирование, научное консультирование;

И.В. Орлова: ассистирование, другое лечение, обзор публикаций по теме статьи, анализ клинических данных, написание текста статьи;

И.М. Гельфанд, А.С. Шарапо: ассистирование, другое лечение.

Authors' contributions

M.V. Bolotin: performing operations, assisting, other treatment, obtaining and analysis clinical data, article writing, preparing of illustrative material;

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

I.V. Orlova: assisting, other treatment, reviewing publications on the article's theme, analysis clinical data, article writing;

I.M. Gelfand, H. Chen: assisting, other treatment.

ORCID авторов / ORCID of authors

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

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

И.В Орлова / I.V. Orlova: <https://orcid.org/0000-0003-1578-3450>

И.М. Гельфанд / I.M. Gelfand: <https://orcid.org/0000-0002-4496-6128>

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

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: 23.05.2021. **Принята к публикации:** 21.06.2021.

Article submitted: 23.05.2021. **Accepted for publication:** 21.06.2021.

DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-3-30-35



Новый способ замещения дефектов верхней челюсти

И.А. Задеренко^{1,2}, М.Т. Бердыкльчев¹, И.В. Орлова¹, А.М. Сегура³, А.О. Секретная², А.В. Хромушина²

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

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

³ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»; Россия, 119991 Москва, Ленинские горы, 1

Контакты: Мерген Туваккльчевич Бердыкльчев mergen1992@gmail.com

В статье излагается новый оригинальный способ одномоментного замещения дефектов верхней челюсти с использованием кожно-жирового лоскута. Метод запатентован (патент Российской Федерации на изобретение № 2489096). Мы предлагаем использовать кожно-жировой лоскут, выделенный в области носогубной борозды (с осевым кровоснабжением из угловых артерии и вены) и ротированный в область дефекта через трансбуккальный тоннель. Представленный способ одномоментного замещения дефектов верхней челюсти позволяет надежно устранить дефект верхней челюсти, повысить функциональные и эстетические результаты лечения и снизить травматичность операции. **Цель исследования** – представить новый способ замещения дефектов верхней челюсти.

Ключевые слова: хирургическое лечение, восстановительная операция, дефект альвеолярного отростка верхней челюсти, дефект твердого и мягкого неба

Для цитирования: Задеренко И.А., Бердыкльчев М.Т., Орлова И.В. и др. Новый способ замещения дефектов верхней челюсти. Опухоли головы и шеи 2021;11(3):30–5. DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-3-30-35.

New way of closure of upper jaw defects

I.A. Zaderenko^{1,2}, M.T. Berdigylyjov¹, I.V. Orlova¹, A.M. Segura³, A.O. Sekretnaya², A.V. Khromushina²

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

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

³Lomonosov Moscow State University, 1 Leninskie Gory, Moscow 119991, Russia

Contacts: Mergen Tuvakglyjovich Berdigylyjov mergen1992@gmail.com

Article describes new original way of one-stage closure of upper jaw defects by using cutaneous-adiposal flap. The method is patented (patent of the Russian Federation for invention No. 2489096). We propose to use cutaneous-adiposal flap, mobilized in nasolabial furrow area, with axial pattern blood supply from angular artery and vein, by rotating to defect through buccal tunnel. This method allows to reliably eliminate upper jaw defect, improve functional and aesthetic results of treatment with minimal injuries caused by operation.

Objective is to introduce new way of closure of upper jaw defects.

Key words: surgical treatment, reconstructive operation, defect of alveolar process of upper jaw, defect of hard and soft palate

For citation: Zaderenko I.A., Berdigylyjov M.T., Orlova I.V. et al. New way of closure of upper jaw defects. Oukholi go- lovy i shei = Head and Neck Tumors 2021;11(3):30–5. DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-3-30-35.

Введение

Рак слизистой оболочки полости рта — самый распространенный вид плоскоклеточного рака органов головы и шеи, характеризующийся агрессивным течением [1–3]. В России за последние 10 лет число впервые выявленных случаев данной патологии увеличилось на 35 %, что свидетельствует о росте заболеваемости злокачественными новообразованиями полости рта.

Для сравнения: в 2009 г. стандартизованный показатель заболеваемости составлял 5,08 случая на 100 тыс. человек, а в 2018 г. — уже 6,63 случая. Средний возраст больных — 61 год. У мужчин злокачественные новообразования полости рта встречаются в 2,2 раза чаще, чем у женщин [4]. Более 60 % пациентов имеют местнораспространенные, запущенные опухоли III и IV стадий, при которых прогноз неблагоприятный. Рак слизистой оболочки полости рта занимает одно из первых мест в перечне онкологических заболеваний и является причиной смерти пациентов, в том числе лиц трудоспособного возраста. В России рак полости рта и глотки находится на 3-м месте (после рака легкого и желудка) среди злокачественных новообразований, являющихся причиной смерти мужчин в возрасте 40–59 лет [5].

Первичное новообразование локализуется в области языка (52 %), дна полости рта (20 %), в областях щек (7 %), альвеолярного отростка нижней челюсти (6 %), твердого (4 %) и мягкого неба (5 %), верхней челюсти (4 %) и в передних небных дужках (2 %) [1].

Согласно последним рекомендациям Российского общества клинической онкологии (RUSSCO), стандартным подходом при резектабельных опухолях головы и шеи является хирургическое лечение с последующей лучевой (ЛТ) или химиотерапией (при высоком риске прогрессирования). Возникающие при этом дефекты сопровождаются тяжелыми нарушениями жизненно важных функций, в том числе дыхания, приема пищи, речи, а также выраженными дефектами внешнего вида пациента, что требует применения эффективных методов реконструкции для достижения оптимальных эстетических и функциональных результатов. Разработка методик реконструктивных пластических операций, улучшающих качество жизни пациентов после удаления злокачественных новообразований полости рта, является актуальной проблемой современной онкологии. Применение одномоментной реконструкции возникающего дефекта при местнораспространенном опухолевом поражении позволяет решать задачу функциональной и эстетической реабилитации.

Совершенствование реконструктивной хирургии области головы и шеи, в том числе использование свободных лоскутов на микрососудистых анастомозах, открыло дополнительные возможности для замещения послеоперационных дефектов при онкологических заболеваниях. Еще в 800-х годах до нашей эры индийский хирург Сушрута впервые описал носогубный лоскут [6]. В 1800-х годах сведения о лоскуте стали появляться в литературе. Подробно использование носогубного лоскута в хирургии стали описывать с 1830 г., когда И.Ф. Диффенбах использовал его на верхней ножке (с ретроградным током крови) для реконструкции крыла носа [7]. В 1864 г. Б.Р.К. фон Лангебек применил данный лоскут для реконструкции носа [8]. Я.Ф. Эссер

спустя 57 лет описал использование носогубного лоскута на нижней ножке (с антеградным током крови) для закрытия фистулы на небе. Затем появились сообщения о применении этого лоскута для замещения дефектов дна полости рта, губ, языка, слизистой щек, альвеолярного отростка верхней челюсти, альвеолярного края нижней челюсти и ротоносовых дефектов [7].

В работе С. Welz и соавт. приводятся данные ретроспективного исследования, в котором были описаны 83 случая рака орофарингеальной области. У 50 (60,2 %) больных имели место новообразования III или IV стадии. Авторы сравнивали способы замещения дефекта с применением лучевого и надключичного лоскутов. По эффективности и послеоперационным осложнениям результаты были сопоставимы, однако о преимуществе использования надключичного лоскута свидетельствовали меньшая трудоемкость, отсутствие необходимости привлечения микрохирургов и применения специализированного оборудования, более низкая стоимость, а также меньшая продолжительность операции. К недостаткам использования надключичного лоскута следует отнести его забор в области шейной лимфодиссекции, что может нарушить кровоснабжение и трофику лоскута [9].

В исследовании О.А. Саприной и соавт. отмечается, что наличие в анамнезе ЛТ, а также выполнение различных вариантов шейных лимфодиссекций не является противопоказанием для применения надключичного лоскута при условии сохранения питающего сосуда [10].

L. Zhu и соавт. провели исследование с участием 32 пациентов, которым по поводу рака языка выполнена гемиглоссэктомия с замещением дефекта носогубным лоскутом или свободными лоскутами (лучевыми и переднебоковыми бедренными лоскутами). Было выявлено, что восстановление чувствительности лоскута происходит активнее при использовании лоскутов с сохраненным осевым кровоснабжением, чем при применении свободных лоскутов. Показания к использованию того или иного вида пластики значительно разнятся, поэтому авторы рекомендуют дальнейшие исследования [11].

М.А. Кропотов и соавт. провели исследование и представили сравнительные результаты реконструкции дефектов полости рта и ротоглотки с использованием подподбородочного и свободного ревааскуляризованного лучевого лоскутов. Авторы пришли к выводу, что оба метода можно с успехом применять для замещения дефектов слизистой оболочки и мягких тканей полости рта и ротоглотки у пациентов с первичным и рецидивным раком. При этом подподбородочный лоскут характеризуется лучшими интра- и послеоперационными временными показателями и сопоставимыми данными локорегионарного контроля. Субъективные ощущения, возникающие у пациентов, перенесших

оперативные вмешательства по поводу рака слизистой оболочки полости рта с использованием лучевого лоскута, были хуже, чем при применении подподбородочного лоскута.

Достоинством подподбородочного лоскута является то, что он имеет широкий угол ротации. Это позволяет использовать его при устранении не только дефектов орофарингеальной области, но и послеоперационных дефектов лица [12]. Недостатком подподбородочного лоскута при замещении дефектов полости рта и орофарингеальной области является густой волосистой покров кожи подбородочной области у мужчин. В нем задерживаются частицы пищи, что приводит к возникновению неприятного запаха изо рта. К тому же волосистый покров раздражает слизистую оболочку языка, причиняя дискомфорт пациенту [13].

Мы разработали новый метод одномоментного закрытия дефекта альвеолярного отростка верхней челюсти, твердого и мягкого неба. В основу этого метода положен способ формирования кожно-жирового островкового носогубного лоскута на сосудистой ножке. Цель нашего изобретения — обеспечение одномоментного замещения дефекта мягких тканей и верхней челюсти, изоляция верхнечелюстного синуса, полости носа от полости рта. Этого можно достичь с помощью применения при реконструкции дефекта альвеолярного отростка верхней челюсти, твердого или мягкого неба, кожно-жирового носогубного лоскута, выкроенного ипси- или контралатерально относительно пораженного участка верхней челюсти с ретроградным током крови и позволяющего закрывать дефекты размерами до 8×4 см. Применение данного лоскута особенно актуально у пациентов с сопутствующими заболеваниями, требующими уменьшения продолжительности оперативного вмешательства и сроков реабилитации для сохранения этапности лечения. Следует отметить, что кожно-жировой носогубный лоскут может быть использован и при замещении дефектов, возникших в результате травмы, доброкачественных опухолей и воспалительных заболеваний (остеомиелит).

Материалы и методы. Предлагаемый способ одномоментного замещения дефектов верхней челюсти с использованием носогубного кожно-жирового лоскута заключается в следующем. Под комбинированной анестезией выполняют резекцию пораженных тканей верхней челюсти (альвеолярного отростка, твердого или мягкого неба). Далее осуществляют гемостаз и оценивают размер дефекта (рис. 1). После формирования дефекта по принципам абластики выполняется смена операционного поля. При плановой операции с помощью ультразвуковой доплерографии прослеживают ход лицевой артерии от края нижней челюсти до медиального угла глаза. В случае экстренной операции учитываются средние анатомические данные.

После антисептической обработки в проекции носогубной складки относительно питающего сосуда выполняют разметку островкового кожно-жирового носогубного лоскута эллипсовидной формы с осевым типом кровоснабжения и сосудистой ножкой. Ткани донорской области имеют надежное кровоснабжение, которое обеспечивают многочисленные анастомозирующие друг с другом ветви лицевых, поперечных лицевых, подглазничных и подблоковых артерий. При этом от лицевой артерии отходит множество перфорантных ветвей, которые снабжают кровью кожу лица. Также идентифицирован основной перфорантный кожный сосуд, отходящий от угловой артерии в верхней трети носогубной складки (на 1–2 см ниже крыла носа). Обширная анастомотическая сеть лоскута позволяет планировать его дистальный край у границы нижней челюсти. Однако оптимальные эстетические результаты обеспечиваются при заборе тканей выше уровня комиссуры рта. Также при этом не деформируются ткани периоральной области. Максимальную ширину лоскута определяют исходя из избытка и мобильности кожи щечной области и ширины дефекта, а верхнюю границу — с учетом необходимой длины сосудистой ножки, которая соответствует расстоянию до проксимальной границы дефекта.

Кожу и подкожную клетчатку рассекают послойно. При этом следят за сохранением перфорантных сосудов и за тем, чтобы ширина подкожного слоя была на 1 см больше кожной площадки. Затем идентифицируют лицевые сосуды, которые лигируют и пересекают

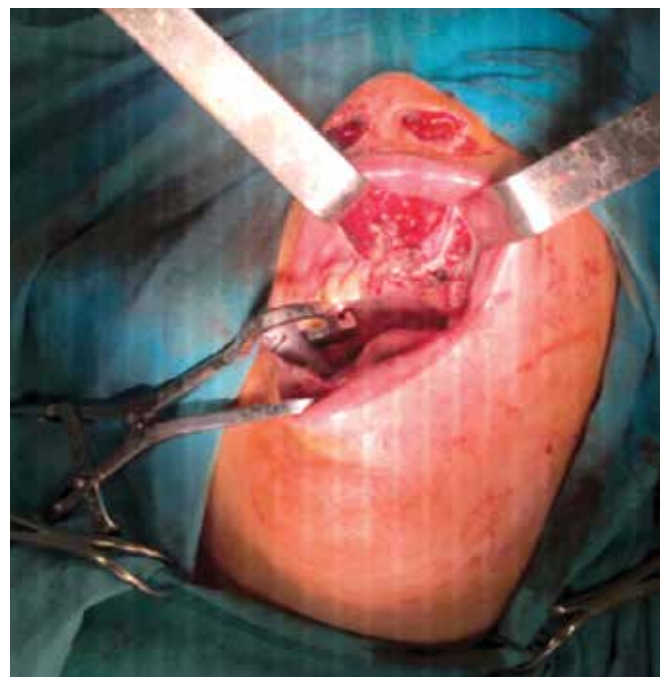


Рис. 1. Сформированный дефект верхней челюсти

Fig. 1. Formed maxillary defect



Рис. 2. Выделение краевой нижнечелюстной ветви лицевого нерва
Fig. 2. Isolation of the marginal mandibular branch of the facial nerve



Рис. 3. Диссекция в слое между сосудистым пучком и *m. buccinator*
Fig. 3. Dissection in the layer between the vascular bundle and *m. buccinator*

у нижней границы лоскута. При этом необходимо выделить и сохранить краевую нижнечелюстную ветвь лицевого нерва (рис. 2), избегая ее избыточного скелетирования для предотвращения деваскуляризации и тракционной травмы. Толщину лоскута определяют



Рис. 4. Формирование трансбуккального тоннеля
Fig. 4. Formation of the transbuccal tunnel

в зависимости от тканевого состава дефекта, а также объема донорских тканей. Далее снизу вверх в слое между сосудистым пучком и *m. buccinator* (рис. 3) выполняют диссекцию до проксимальной границы лоскута. Затем выделяют сосудистую ножку до точки ротации, которая расположена на 1,5–2 см ниже медиального угла глаза, для предотвращения развития эктропиона.

В этой области формируют трансбуккальный тоннель, через который лоскут перемещают к области дефекта, следя за тем, чтобы питающий сосуд лоскута не перекручивался и не сдавливался, и фиксируют узловым двухрядным швом (рис. 4). Важным преимуществом кожно-жирового носогубного лоскута является то, что дуга его ротации может составлять до 180°. Это позволяет использовать данный лоскут для замещения дефектов твердого неба, альвеолярного отростка верхней челюсти, верхнечелюстной пазухи, дна носовой полости и стенок орбиты. Ткани донорской области экономно мобилизуют над мышечно-апоневротическим слоем и ушивают в линию таким образом, чтобы послеоперационный рубец располагался в области носогубной складки.

Результаты

Основное преимущество предлагаемого нами способа замещения дефектов верхней челюсти с помощью островкового носогубного лоскута на сосудистой ножке, включающей *a.* и *v. angularis*, заключается в надежном восстановлении тканей верхней челюсти, повышении функциональных и эстетических результатов и обеспечении минимальной травматичности операции.

Заключение

Предлагаемый нами способ замещения дефектов верхней челюсти устраняет необходимость в дополнительных хирургических вмешательствах, таких как коррекция лоскута, сокращает продолжительность пребывания пациентов в стационаре, позволяет выполнить раннюю реабилитацию, сохраняя этапность комбинированного лечения и не нарушая сроков проведения послеоперационной ЛТ (что особенно важно при зло-

качественных опухолях). Также улучшается качество жизни больных, сокращается время социальной реабилитации. Данная методика проста в использовании, не требует специального оборудования (микроскопа) и привлечения специалистов (сосудистых хирургов) и может быть рекомендована для замещения дефектов альвеолярного отростка верхней челюсти, твердого и мягкого неба в онкологии, челюстно-лицевой хирургии и травматологии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Пачес А.И. Опухоли головы и шеи. Клиническое руководство. М.: Практическая медицина, 2013. 478 с. [Paches A.I. Head and neck tumors. Clinical manual. Moscow: Prakticheskaya meditsina, 2013. 478 p. (In Russ.)].
2. Wong T.S.C., Wiesenfeld D. Oral Cancer Aust Den J 2018;63:(1 Suppl):S91–S99. DOI: 10.1111/adj.12594.
3. Chow L.Q.M. Head and Neck Cancer N Engl J Med 2020;382:60–72. DOI: 10.1056/NEJMra1715715.
4. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2019. 250 с. Доступно по: http://www.glavonco.ru/cancer_register/Забол_2018_Электр.pdf. [Malignant tumors in Russia in 2018 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertzena, 2019. 250 p. Available at: http://www.glavonco.ru/cancer_register/Забол_2018_Электр.pdf. (In Russ.)].
5. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2019. 236 с. Доступно по: <http://www.nop2030.ru/files/2019/07/Sostoyanie-onkologicheskoy-sluzhby-v-RF-2018-god.pdf>. [State of cancer care in Russia in 2018. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertzena, 2019. 236 p. Available at: <http://www.nop2030.ru/files/2019/07/Sostoyanie-onkologicheskoy-sluzhby-v-RF-2018-god.pdf>. (In Russ.)].
6. Gabrysz-Forget F., Tabet P., Rahal A. et al. Free versus pedicled flaps for reconstruction of head and neck cancer defects: a systematic review J Otolaryngol Head Neck Surg 2019;48(1):13. DOI: 10.1186/s40463-019-0334-y.
7. Schmidt B.L., Dierks E.J. The nasolabial flap. Oral Maxillofacial Surg Clin North Am 2003;15(4):487–95. DOI: 10.1016/S1042-3699(03)00063-3.
8. Von Langenbeck B. Ueber eine neue methode der totalen rhinoplastik. Berl Klin Wchnschr 1864;1:13.
9. Welz C., Canis M., Schwenk-Zieger S. et al. Oral cancer reconstruction using the supraclavicular artery island flap: comparison to free radial forearm flap. J Oral Maxillofac Surg 2017;75(10):2261–9. DOI: 10.1615/CritRevTherDrugCarrierSyst.2016016272.
10. Саприна О.А., Азизян Р.И., Ломая М.В. Надключичный лоскут в реконструкции дефектов головы и шеи (обзор литературы). Опухоли головы и шеи 2017;7(1):46–9. [Saprina O.A., Azizyan R.I., Lomaya M.V. Supraclavicular flap in the reconstruction of defects of the head and neck (literature review). Opuholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2017;7(1):46–9. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2222-1468-2017-7-1-46-49.
11. Zhu L., Zhang J., Song X. et al. Sensory recovery of non-innervated free flaps and nasolabial island flaps used for tongue reconstruction of oncological defects. J Oral Rehabil 2017;44(10):736–48. DOI: 10.1111/joor.12510.
12. Кропотов М.А., Соболевский В.А., Лысов А.А. и др. Использование подподбородочного и лучевого лоскутов для реконструкции при раке слизистой оболочки полости рта. Злокачественные опухоли 2018;8(3):39–48. [Kropotov M.A., Sobolevsky V.A., Lysov A.A. et al. The use of submental local flap and radial free flap for the reconstruction of defects in patients with oral cancer. Zlokachestvennye opukholi = Malignant Tumors 2018;8(3):39–48. (In Russ.)]. DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3-39-48.
13. Rahpeyma A., Khajehahmadi S. A protocol for management of the hairs problem in oral cavity reconstruction by submental flap J Maxillofac Oral Surg 2017;16(1):108–12. DOI: 10.1007/s12663-016-0925-3.

Вклад авторов

И.А. Задеренко: руководство исследовательской группой, выполнение операций, обзор литературы по теме статьи, научное редактирование статьи;

М.Т. Бердыклычев: участие в операциях, наблюдение за пациентами, обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа, написание текста статьи;

И.В. Орлова: участие в операциях, обзор литературы по теме статьи;

А.М. Сегура, А.О. Секретная, А.В. Хромушина: обзор литературы по теме статьи.

Authors' contribution

I.A. Zaderenko: leadership of the research group, performed surgeries, reviewing of publications of the article's theme, scientific editing of the article; M.T. Berdiglyjov: participation in operations, patient monitoring, reviewing of publications of the article's theme, obtaining data for analysis, article writing;

I.V. Orlova: participation in operations, reviewing of publications of the article's theme;

A.M. Segura, A.O. Sekretayaya, A.V. Khromushina: reviewing of publications of the article's theme.

ORCID авторов / ORCID of authors

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

М.Т. Бердыклычев / M.T. Berdigylyjov: <https://orcid.org/0000-0002-6646-8728>

И.В. Орлова / I.V. Orlova: <https://orcid.org/0000-0003-1578-3450>

А.М. Сегура / A.M. Segura: <https://orcid.org/0000-0001-7189-7597>

А.О. Секретная / A.O. Sekretnaya: <https://orcid.org/0000-0002-7634-1384>

А.В. Хромушина / A.V. Khromushina: <https://orcid.org/0000-0003-1673-7261>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

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

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

Статья поступила: 23.06.2021. **Принята к публикации:** 19.08.2021.

Article submitted: 23.06.2021. **Accepted for publication:** 19.08.2021.

DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-3-36-46



Результаты комплексного лечения местно-распространенного рака слизистой оболочки полости рта с применением регионарной внутриартериальной химиотерапии

Д.А. Сафаров, М.А. Кропотов, И.В. Погребняков, С.Б. Алиева

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

Контакты: Давид Афатдинович Сафаров SafarowD@mail.ru

Введение. Рак органов головы и шеи является актуальной медико-социальной проблемой. Ежегодно в мире диагностируется 377 713 новых случаев данного заболевания и 177 757 летальных исходов, связанных с ним. Стандартизованный показатель заболеваемости в России находится на уровне 4,12 случая на 100 тыс. населения. Несмотря на все достижения современной онкологической практики, у 50–60 % пациентов с местно-распространенными формами рака органов головы и шеи развивается рецидив в первые 2 года после окончания лечения.

Цель исследования – изучение эффективности регионарной внутриартериальной полихимиотерапии в комбинированном и комплексном лечении рака слизистой оболочки полости рта.

Материалы и методы. В проспективное исследование включены 29 пациентов с плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта, наблюдавшихся и получавших лечение в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Блохина с 2017 по 2020 г. У 82,8 % больных было заболевание III–IV стадии. Оценивался клинический ответ опухоли на неоадьювантную регионарную внутриартериальную химиотерапию, а также патоморфоз в опухолевом очаге после хирургического вмешательства, токсичность лечения и показатели общей и безрецидивной выживаемости.

Результаты. Частота объективного ответа в отношении первичного опухолевого очага полости рта после регионарной внутриартериальной химиотерапии составила 100 %, частота полной регрессии опухолевого очага – 82,8 %. В отношении метастазов в регионарных лимфатических узлах полная регрессия выявлена у 35,5 % пациентов. У 73,5 % больных, которым выполнено хирургическое вмешательство, после неоадьювантной регионарной внутриартериальной химиотерапии в опухолевом очаге зарегистрирован патоморфоз IV степени. Показатель 2-летней безрецидивной выживаемости пациентов с заболеванием II–III стадии был на уровне 100 %, с заболеванием IV стадии – $92,9 \pm 6,9$ %.

Заключение. Применение регионарной внутриартериальной химиотерапии в качестве индукционного этапа демонстрирует высокую эффективность и высокий уровень полных патоморфологических ответов. Это позволяет сделать предположение о возможности проведения консервативного лечения местно-распространенных форм рака слизистой оболочки полости рта, что на сегодняшний день является недостижимой опцией в терапии данной группы больных. Также немаловажно, что весьма умеренный спектр системной токсичности позволяет расширить показания к применению данной методики и повысить комплаентность к лечению.

Ключевые слова: внутриартериальная химиотерапия, рак слизистой оболочки полости рта

Для цитирования: Сафаров Д.А., Кропотов М.А., Погребняков И.В., Алиева С.Б. Результаты комплексного лечения местно-распространенного рака слизистой оболочки полости рта с применением регионарной внутриартериальной химиотерапии. Опухоли головы и шеи 2021;11(3):36–46. DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-3-36-46.

Results of comprehensive treatment of locally advanced oral cancer using regional intra-arterial chemotherapy

D.A. Safarov, M.A. Kropotov, I.V. Pogrebnyakov, S.B. Aliyeva

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

Contacts: David Afadinovich Safarov SafarovD@mail.ru

Introduction. Head and neck cancers are a significant healthcare and social problem worldwide with an estimated 377,713 new cases and 177,757 deaths registered annually. The incidence of head and neck cancer in Russia is 4.12 per 100,000. Despite all the achievements of current oncology, approximately 50–60 % of patients with locally advanced head and neck cancer develop relapses within the first 2 years after treatment completion.

The study objective is to analyze the effectiveness of regional intra-arterial polychemotherapy in the combined and comprehensive treatment of locally advanced oral cancer.

Materials and methods. This prospective study included 29 patients with oral squamous cell carcinoma treated and followed-up at N.N. Blokhin National Cancer Research Center between 2017 and 2020. The majority of patients (82.8 %) had stage III–IV disease. We evaluated clinical response to neoadjuvant regional intra-arterial chemotherapy, pathomorphosis of the primary tumor after surgery, treatment toxicity, overall survival, and relapse-free survival.

Results. The objective response rate assessed for the primary oral tumor after regional intra-arterial chemotherapy was 100 %; complete regression of the primary tumor was achieved in 82.8 % of patients. More than one-third of participants (35.5 %) had complete regression of metastases in regional lymph nodes. In 73.5 % of patients who had undergone neoadjuvant regional intra-arterial chemotherapy followed by surgery, we observed grade IV therapeutic pathomorphosis of the primary tumor. The 2-year relapse-free survival rate was 100 % in individuals with stage II–III disease and 92.9 ± 6.9 % in patients with stage IV disease.

Conclusion. The administration of regional intra-arterial chemotherapy as an induction stage ensures high treatment efficacy and high rate of complete pathomorphological responses. This suggests the opportunity of conservative treatment for patients with locally advanced oral cancer, which is currently considered impossible for such patients. Moreover, this method demonstrated moderate systemic toxicity, which expands the indications for its use and increase treatment compliance.

Key words: intra-arterial chemotherapy, cancer of the oral mucosa

For citation: Safarov D.A., Kropotov M.A., Pogrebnyakov I.V., Aliyeva S.B. Results of comprehensive treatment of locally advanced oral cancer using regional intra-arterial chemotherapy. *Opukholi golovy i shei* = Head and Neck Tumors 2021;13(1):36–46. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-3-36-46.

Введение

Рак слизистой оболочки полости рта (РСОПР) занимает 6-е место среди злокачественных новообразований [1, 2]. Ежегодно диагностируется 377 713 новых случая данной патологии и 177 757 связанных с ней летальных исходов [3]. Стандартизованный показатель заболеваемости РСОПР в России по состоянию на 2019 г. — 4,12 случая на 100 тыс. населения, в то время как в 2009 г. он составлял 3,45 случая на 100 тыс. населения, что говорит о неуклонном росте уровня заболеваемости [4]. При этом показатель летальности на 1-м году жизни после лечения составляет 34,2 % [5].

Наиболее частыми этиологическими факторами развития РСОПР являются алкогольная зависимость и табакокурение. При этом существует корреляция между риском развития злокачественной опухоли данной локализации и началом употребления табака в раннем возрасте [6, 7]. Также имеются данные о том, что возникновению данного заболевания способствуют контаминации различных пародонтопатогенов [8, 9] и алиментарных факторов (недостаточное потребление растительных продуктов и избыточное потребление мяса) [10, 11].

Однако в последние годы регистрируется все больше случаев РСОПР в популяции некурящих пациентов моложе 45 лет, особенно среди женщин. Данная тенденция пока не нашла адекватного объяснения и требует дальнейшего изучения [12–14].

Несмотря на достижения хирургической техники, а также развитие консервативных методов лечения, у пациентов с местно-распространенными формами рака органов головы и шеи в 50–60 % случаев в первые 2 года после терапии развивается рецидив заболевания [15, 16]. Это служит поводом для постоянного поиска дополнительных опций в лечении, которые позволили бы улучшить отдаленные результаты и нивелировать возникающие осложнения и побочные эффекты.

Материалы и методы

В ходе нашего исследования мы проанализировали группу из 29 больных РСОПР, наблюдавшихся и получавших лечение в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Блохина с 2017 по 2020 г. Возраст включенных в исследование пациентов варьировал от 20 до 78 лет, средний возраст составил $54,0 \pm 11,7$ года (медиана 57 лет).

Среди включенных в исследование пациентов 76 % больных были мужского пола, 24 % — женского. У 10 (34,5 %) больных распространенность первичного опухолевого очага соответствовала стадии T4 согласно международной классификации TNM (Tumor, Nodus and Metastasis) 8-го пересмотра AJCC (Объединенного американского комитета по раку) [17], у 12 (41,4 %) — стадия T3 и у 7 (24,1 %) — стадия T2. При комплексном обследовании у 16 (55,2 %) пациентов

выявлена IV стадия заболевания, у 8 (27,6 %) — III стадия и у 5 (17,2 %) — II стадия (табл. 1).

Таблица 1. Характеристика включенных в исследование пациентов

Table 1. Characteristics of patients included in the study

Показатель Parameter	Число пациентов, абс. (%) Number of patients, abs. (%)
Пол: Gender:	
мужской male	22 (76)
женский female	7 (24)
Распространенность опухоли: Tumor extent:	
T2	7 (24,1)
T3	12 (41,4)
T4	10 (34,5)
Стадия опухолевого процесса: Tumor stage:	
II	5 (17,2)
III	8 (27,6)
IV	16 (55,2)
Поражение лимфатических узлов: Lymph node involvement:	
N0	14 (48,3)
N1–2c	15 (51,7)
Морфологический вариант рака: Morphological variant of cancer:	
плоскоклеточный squamous cell	28 (96,6)
аденокистозный adenocystic	1 (3,4)

Всем пациентам на 1-м этапе лечения проводили индукционную регионарную внутриаптериальную химиотерапию (РВАХТ) по схеме DCF: в 1-й день — внутриаптериальное введение цисплатина и доцетаксела в дозе 60 мг/м², далее, со 2-го по 5-й дни, — системная инфузия 5-фторурацила в дозе 1000 мг/м²/сут. Интервал между курсами составлял 21 день. Всем больным назначали минимум 2 курса РВАХТ. В тех случаях, когда опухоль имела 2–3 и более артериальных источников кровоснабжения, количество курсов лечения увеличивалось до 3–4. Наиболее часто проводили 3 курса РВАХТ с обработкой 2–3 артериальных бассейнов (в 43,9 % случаев) и 2 курса этой терапии с обработкой 1–2 артериальных бассейнов (в 31,6 % случаев) (рис. 1).

После окончания индукционной химиотерапии (ХТ) оценивали эффект и планировали хирургическое вмешательство в объеме первичной распространенности опухолевого процесса. После анализа морфологических факторов, таких как лечебный патоморфоз, глубина инвазии опухоли, сосудистая и периневральная инвазия, экстракапсулярное распространение метастазов в лимфатических узлах шеи, принималось решение о проведении адъювантной лучевой (ЛТ) или химиолучевой терапии (ХЛТ).

У 5 (17,2 %) пациентов хирургическое вмешательство не было выполнено по разным причинам. У 1 (3,4 %) больного с заболеванием IV стадии зарегистрирован частичный эффект после РВАХТ. В связи с функциональной нерезектабельностью опухолевого процесса принято решение о проведении конкурентной ХЛТ. У 2 (6,9) пациентов отмечалась соматическая патология, не позволяющая выполнить хирургическое вмешательство. Еще 2 (6,9 %) больных с опухолью твердого неба и нижней губы отказались от операции

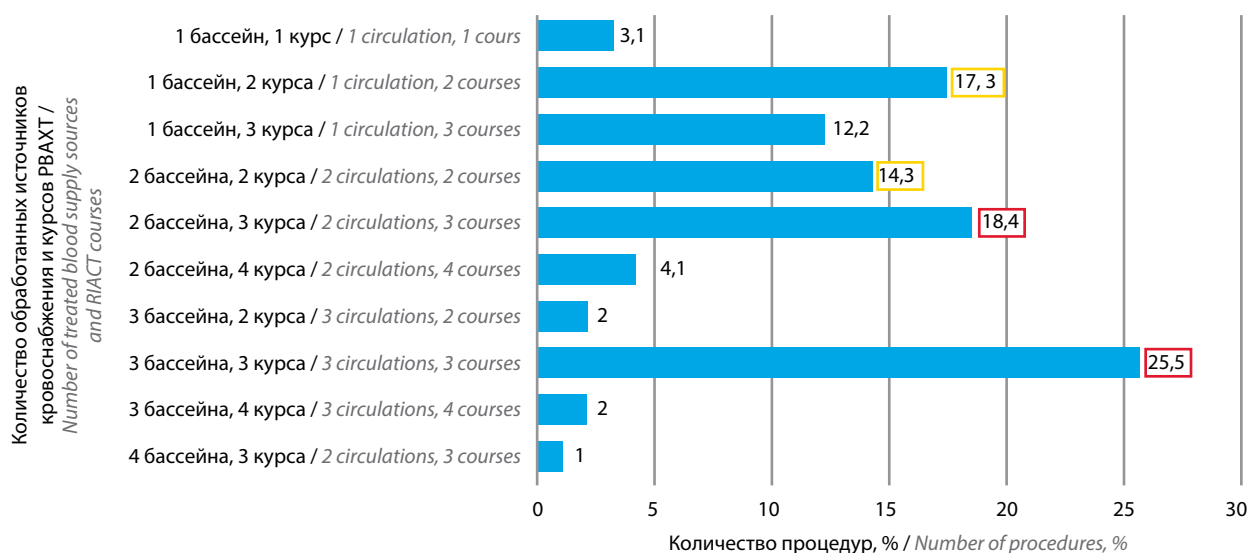


Рис. 1. Соотношение количества курсов и обработанных артериальных бассейнов. РВАХТ — регионарная внутриаптериальная химиотерапия

Fig. 1. Ratio between the number of courses and treated arterial circulations. RIACT — regional intra-arterial chemotherapy

в связи с развитием полной клинической регрессии после РВАХТ и возможного косметического и функционального дефектов после хирургического вмешательства. Всем 5 пациентам была назначена ЛТ или ХЛТ в зависимости от первичной распространенности опухолевого процесса.

Статистическая обработка материала и расчеты показателей проведены с использованием программ Microsoft Excel, Statistica 10, SPSS 21.0. Показатели общей выживаемости рассчитывали, исходя из реальных данных о продолжительности жизни каждого больного на момент завершения исследования с использованием методики Каплана–Мейера. Также оценивали выживаемость без признаков прогрессирования. Достоверность различий выживаемости рассчитывали с помощью теста log-rank, а различий значений средних показателей — с помощью Student's t-test. Для параметров качественной оценки применялся точный критерий Фишера. Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Оценка эффекта после неоадьювантной РВАХТ производилась на 14-й день от начала последнего курса лечения. Общая частота объективного ответа после терапии составила 100 %, частота развития полной клинической регрессии — 82,8 %. У 17,2 % пациентов выявлена частичная регрессия опухоли. Анализ выраженности клинического ответа у больных с различной распространенностью первичного опухолевого очага показал, что чаще всего полная регрессия наблюдалась у больных с опухолью стадии Т2 (89,5 %), реже — у пациентов с опухолями стадий Т3 и Т4 (80,9 % и 51,5 % соответственно) (рис. 2).

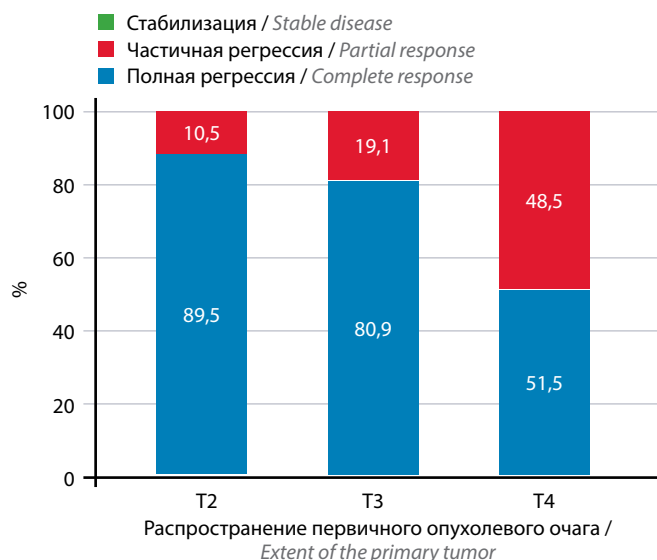


Рис. 2. Выраженность клинического ответа в зависимости от распространенности первичного опухолевого очага

Fig. 2. Clinical response depending on the extent of the primary tumor

Данное обстоятельство связано, вероятно, с тем, что при увеличении размера и степени распространенности опухолевого очага возрастает количество кровоснабжающих его артериальных сосудов. Это затрудняет достижение полной перфузии химиопрепарата в опухолевой ткани, что является одним из основных факторов успешности регионарной ХТ.

Выраженность клинического ответа метастазов в шейных лимфатических узлах была значительно ниже: в 35,5 % случаев зарегистрирована полная регрессия опухоли, тогда как в 61,3 % случаев отмечалась частичная регрессия и в 3,2 % — стабилизация метастазов в лимфатических узлах шеи.

После этапа неоадьювантной РВАХТ 24 пациентам с опухолями полости рта было выполнено хирургическое вмешательство в объеме первичной распространенности опухоли. По данным гистологического исследования, у 73,5 % больных выявлен лечебный патоморфоз IV степени по Г.А. Лавниковой.

При оценке выраженности лечебного патоморфоза выявлена корреляция с размером и распространенностью первичного опухолевого очага. Так, при опухолях стадии Т2 полный патоморфологический эффект развился в 85,7 % случаев, стадии Т3 — в 75 %, стадии Т4 — в 63,6 % (рис. 3). Данное обстоятельство также, вероятно, связано с описанными выше особенностями кровоснабжения и перфузией химиопрепаратов в опухолевом очаге различных размеров. Выраженность патоморфологического эффекта в отношении метастазов в лимфатических узлах шеи, как и клинического ответа, была значительно ниже: лишь у 23,1 % больных зарегистрирован патоморфоз IV степени.

Среднее время наблюдения за пациентами составило $16,8 \pm 8,9$ мес (от 3,3 до 48,8 мес; медиана 15,5 мес).

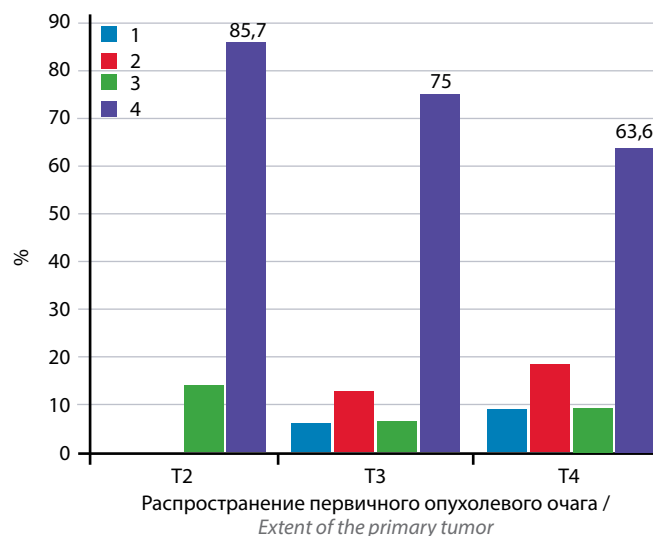


Рис. 3. Выраженность патоморфологического эффекта в зависимости от распространенности первичного опухолевого очага

Fig. 3. Pathomorphological effect depending on the extent of the primary tumor

Показатель общей 2-летней выживаемости для всех 29 пациентов составил 100 % (рис. 4).

Показатель 2-летней безрецидивной выживаемости пациентов с заболеванием II–III стадии также был равен 100 %, а больных с заболеванием IV стадии – $92,9 \pm 6,9$ %. У 1 больного с заболеванием IV стадии,

достигшего лишь частичного ответа опухоли на этапе индукционной РВАХТ (в связи с чем опухолевый процесс не перешел в резектабельный и была назначена лучевая терапия), на 1-м году наблюдения выявлен продолженный рост. Пациент направлен на иммунотерапию (рис. 5).

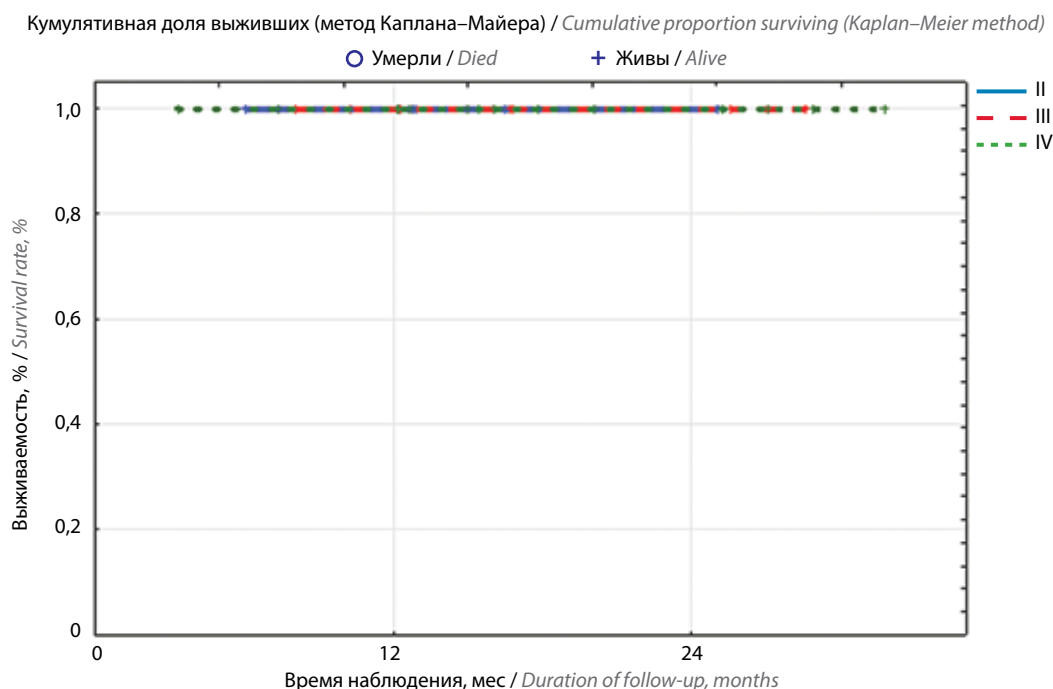


Рис. 4. Показатели общей 2-летней выживаемости

Fig. 4. Two-year overall survival

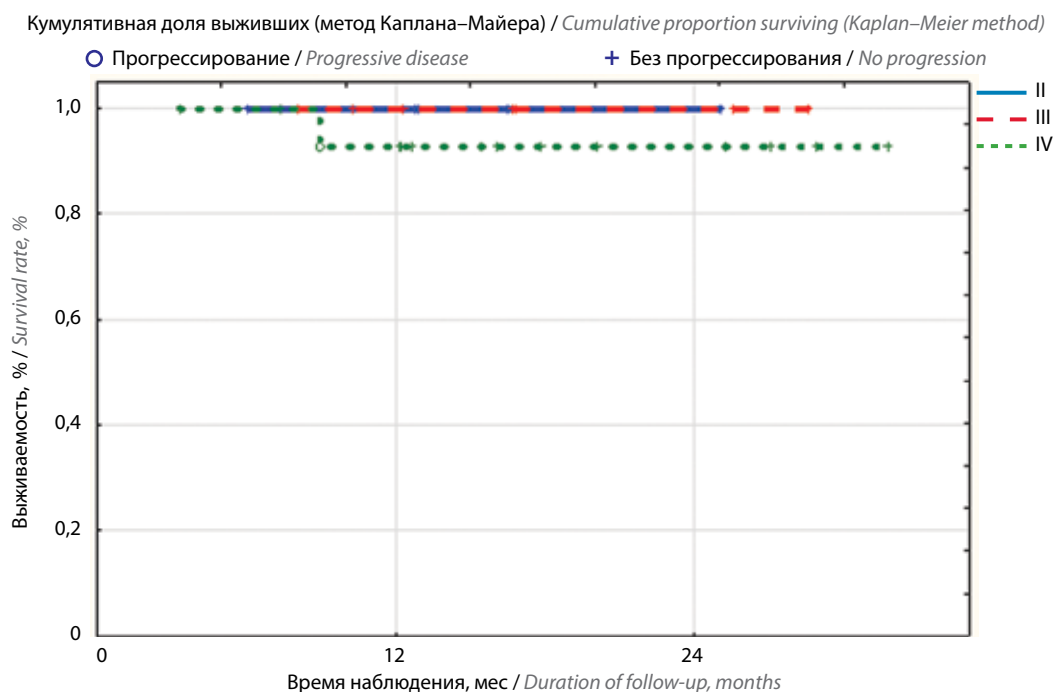


Рис. 5. Показатели 2-летней безрецидивной выживаемости

Fig. 5. Two-year relapse-free survival

Следует отметить, что 2 пациентам с плоскоклеточным раком нижней губы и твердого неба, у которых на этапе индукционной РВАХТ отмечалась полная клиническая регрессия опухоли, хирургическое вмешательство не производилось. Оба больных прошли консервативное лечение и в настоящий момент находятся под динамическим наблюдением без признаков заболевания.

Клинический случай

Пациентка К., 76 лет, обратилась в клинику с жалобами на боли и припухлость в области нижней челюсти слева. При комплексном обследовании выявлен плоскоклеточный рак слизистой оболочки альвеолярного края

нижней челюсти слева сT4aN2bM0 с ее деструкцией и распространением опухолевого процесса на мягкие ткани левой щеки (рис. 6).

Пациентке были проведены 3 курса РВАХТ с использованием доступа через систему верхнечелюстной и лицевой артерий. При контрольном обследовании выявлен полный клинический эффект (рис. 7).

В дальнейшем пациентке проведено хирургическое вмешательство в объеме сегментарной резекции нижней челюсти, резекции тканей дна полости рта и ретромолярной области, мягких тканей левой щеки, фасциально-футлярного иссечения клетчатки шеи слева, пластики дефекта кожно-мышечным лоскутом (с включением большой грудной мышцы), а также трахеостомии (рис. 8, 9).



Рис. 6. Внешний вид пациентки К. при первичном осмотре

Fig. 6. Patient K. upon the first examination



Рис. 7. Внешний вид пациентки К. после 3 курсов регионарной внутриартериальной химиотерапии

Fig. 7. Patient K. after 3 courses of regional intra-arterial chemotherapy



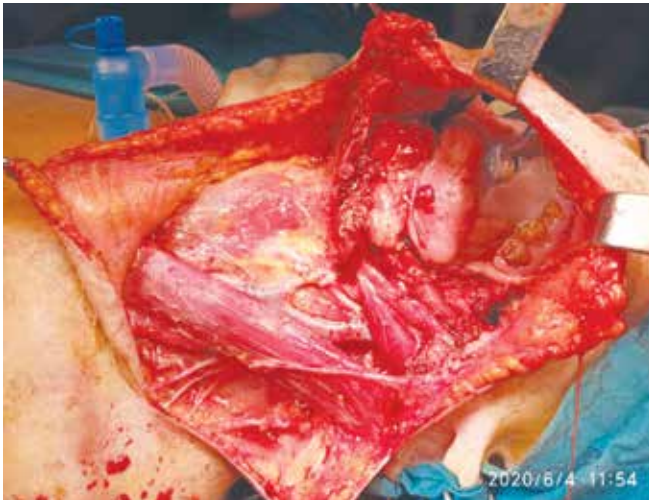


Рис. 8. Вид операционной раны

Fig. 8. Surgical wound



Рис. 9. Макропрепарат удаленной опухоли

Fig. 9. Gross specimen of the removed tumor

Ранний послеоперационный период протекал без осложнений. На 10-е сутки пациентка деканюлирована. Также удалены швы на коже шеи и передней грудной стенки. Раны зажили первичным натяжением без признаков воспаления. Назогастральный зонд удален на 14-е сутки. Признаков дисфагии не отмечено. По данным гистологического исследования операционного материала выявлен патоморфоз IV степени в опухолевом очаге и II степени в лимфатических узлах шеи слева. С учетом возраста пациентки в адъювантном режиме проведена ЛТ без добавления препаратов платины. В настоящий момент больная находится под динамическим наблюдением без признаков заболевания.

Для регистрации возникающих побочных эффектов мы применяли шкалу критериев токсичности и нежелательных явлений NCI–CTCAE (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria for Adverse Events) 5-й версии Национального института рака США [18]. Основными побочными эффектами регионарной ХТ являются различные местные осложнения в зоне, кровоснабжаемой артериальным бассейном, который используется для обработки опухолевого очага. Так, у 30,8 % больных при применении в качестве артериального доступа ветвей лицевой артерии регистрировались мукозиты слизистой оболочки полости рта или дерматиты кожи щеки. Нейрососудистых осложнений, которые также могут возникать при проведении РВАХТ, в данной когорте больных выявлено не было. Что касается развития системных нежелательных явлений, то лишь у 23,3 % больных отмечено возникновение лейкопении III–IV степени, а у 19,2 % – диареи III–IV степени. Нейротоксичности при анализе данной группы пациентов не выявлено (табл. 2).

Обсуждение

Стандартом лечения местно-распространенного плоскоклеточного рака органов головы и шеи является комбинированный подход с проведением на 1-м этапе хирургического вмешательства [19]. Такая тактика позволяет добиться наиболее удовлетворительных отдаленных результатов. Так, в исследовании М.Т. Spiotto и соавт. был проведен ретроспективный анализ лечения 6900 пациентов с плоскоклеточным РСОРП, разделенных на 2 группы: хирургического вмешательства с последующей ЛТ и конкурентной ХЛТ [20]. По данным авторов, при местно-распространенных опухолях стадии T3–4 показатель общей 3-летней выживаемости был равен 49,7 % в группе хирургического вмешательства и 36,0 % – в группе конкурентного ХТ.

В ряде других работ продемонстрировано, что проведение на 1-м этапе хирургического лечения с последующей ХЛТ позволяет достичь показателя 5-летней общей выживаемости в 65–67,2 % [21, 22]. Однако обширные хирургические резекции в области верхних дыхательно-пищеварительных путей приводят к нарушению таких жизненно важных функций, как глотание (как в произвольной (ротовой), так и в непроизвольной (глочной) фазах) и дыхание (с аспирацией пищевого кома в дыхательные пути) [23–25]. Также ряд авторов сообщают о возможных нарушениях артикуляции [26–29]. Для профилактики возникновения данных патологий пациентам с местно-распространенными формами РСОРП в большинстве случаев после удаления первичной опухоли требуется проведение адекватного реконструктивного этапа, позволяющего нивелировать возможные нарушения глотания и дыхания. Так, по данным различных авторов, применение лучевого или передне-латерального лоскутов бедра

Таблица 2. Побочные эффекты лечения

Table 2. Side effects

Побочный эффект Side effect	Степень проявления Grade	Количество выявленных случаев, % Number of detected cases, %
Тошнота, рвота Nausea, vomiting	Не было None	9
	1	37,4
	2	42
	3	11,7
Лейкопения Leukopenia	Не было None	12,1
	1	21,2
	2	43,5
	3	18,2
	4	5,1
Алоpecia Alopecia	Не было None	5,1
	1	2,0
	2	29,3
	3	48,5
	4	15,2
Мукозиты, дерматиты Mucositis, dermatitis	Не было None	19,6
	1	19,4
	2	49,5
	3	22,0
	4	8,7
Диарея Diarrhea	Не было None	15
	1	52,5
	2	13,3
	3	15,2
	4	4,0
Нефротоксичность Nephrotoxicity	Не было None	100

позволяет полностью восстановить функцию глотания у 94–95 % больных [30–32].

Попытки консервативной ХЛТ местно-распространенного РСОПР в большинстве случаев продемонстри-

ровали менее удовлетворительные результаты. Согласно результатам исследований, общая 5-летняя выживаемость после ХЛТ составляет от 56 до 63,2 %, а 5-летняя безрецидивная выживаемость — от 51 до 58,7 % [33, 34].

По данным различных авторов, частота развития полной клинической регрессии при применении схемы TRF в системном варианте составляет от 8,5 до 33 % [35–38]. В нашем исследовании частота объективного ответа равна 100 %, а количество полных регрессий после индукционного этапа лечения — 82,8 %.

При этом, несмотря на успехи в развитии консервативных методик лечения — появление возможностей модуляции интенсивности пучка излучения (IMRT) и развитие лекарственных методик, — на сегодняшний день токсичность консервативной ХЛТ остается достаточно высокой [39–41]. Так, у 84 % больных отмечаются явления нейтропении III–IV степени, у 12 % — фебрильная нейтропения. В зависимости от схемы и интенсивности лечения от 7 до 11 % пациентов в связи с развивающейся дисфагией после окончания лечения нуждаются в длительной трахеостомии и от 3 до 10 % — в гастростомии [42, 43].

Еще одним тяжелым осложнением ХЛТ РСОПР является остеорадионекроз нижней челюсти. По данным S.M. Goge и соавт., данное явление возникало у 14 % больных после ХЛТ [44]. В другом исследовании авторы выполнили ретроспективный анализ 1692 пациентов со злокачественными опухолями слизистой оболочки полости рта, подвергшихся хирургическому лечению с последующей ЛТ. Было выявлено, что частота остеорадионекроза нижней челюсти составила 6,2 %. После сегментарной резекции нижней челюсти данное осложнение наблюдалось в 16,7 % случаев, тогда как после краевой резекции нижней челюсти — лишь в 8,2 % случаев. При проведении операции, в объем которой не входила резекция нижней челюсти, остеорадионекроз возникал у 3,7 % пациентов [45]. В нашем исследовании не было выявлено ни одного случая остеорадионекроза ни у 24 больных, перенесших радикальное хирургическое вмешательство перед проведением адъювантной ЛТ, ни у 5 пациентов, получивших после индукционной РВАХТ радикальный курс ЛТ.

В большом количестве исследований описываются ухудшение когнитивных функций после ХЛТ злокачественной опухоли головы и шеи [46–48], а также нарушения сна и выраженный астенический синдром, требующие медикаментозной поддержки и длительной реабилитации [49]. На этом фоне более приемлемым выглядит спектр токсичности РВАХТ, зарегистрированный в нашем исследовании у больных РСОПР. Так, из осложнений III–IV степени были обнаружены лишь лейкопения (у 23,3 % больных) и диарея (у 19,2 % больных), которые связаны преимущественно с системным введением 5-фторурацила. Развитие мукозитов и дерматитов в зоне введения химиопрепарата является

преходящим нарушением, которое купируется консервативной терапией.

Заключение

Представленные данные демонстрируют весьма высокий уровень эффективности консервативной ХЛТ с включением РВАХТ в качестве индукционного этапа терапии и свидетельствуют о высоком уровне полных па-

томорфологических ответов. Это позволяет предположить возможность проведения консервативного лечения местно-распространенных форм РСОПР, что на сегодняшний день является недостижимой опцией в терапии больных с данным заболеванием. Также немаловажно, что весьма умеренный спектр системной токсичности позволяет расширить показания к применению этой методики и повысить комплаентность к лечению.

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

1. Warnakulasuriya S. Causes of oral cancer – an appraisal of controversies. *Br Dent J* 2009;2079(10):471–5. DOI: 10.1038/sj.bdj.2009.1009.
2. Day T.A., Davis B.K., Gillespie M.B. et al. Oral cancer treatment. *Curr Treat Options Oncol* 2003;4(1):27–41. DOI: 10.1007/s11864-003-0029-4.
3. Lip, oral cavity Source Globocan 2020. Available at: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/1-Lip-oral-cavity-fact-sheet.pdf>.
4. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М., 2020. [Malignant neoplasms in Russia in 2019 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow, 2020. (In Russ.)].
5. Состояние онкологической помощи населению России в 2018. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2018. [The state of oncological care to the population of Russia in 2018. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. M.: P.A. Herzen Moscow State Research Institute, 2018. (In Russ.)].
6. Chang C.P., Chang S.-C., Chuang S.-C. et al. Age at start of using tobacco on the risk of head and neck cancer: Pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium (INHANCE) Cancer Epidemiol 2019;63:101615. DOI: 10.1016/j.canep.2019.101615.
7. Jethwa A.R., Khariwala S.S. Tobacco-related carcinogenesis in head and neck cancer *Cancer Metastasis Review* 2017;(3):411–23. DOI: 10.1007/s10555-017-9689-6.
8. Chang C., Geng F., Shi X. et al. The prevalence rate of periodontal pathogens and its association with oral squamous cell carcinoma. *Appl Microbiol Biotechnol* 2019;103(3):1393–404. DOI: 10.1007/s00253-018-9475-6.
9. Gallimidi B.A., Fischman S., Revach B. et al. Periodontal pathogens *Porphyromonas gingivalis* and *Fusobacterium nucleatum* promote tumor progression in an oral-specific chemical carcinogenesis model. *Oncotarget* 2015;6(26):22613–23. DOI: 10.18632/oncotarget.4209.
10. Petridou E., Zavras A.I., Lefatzis D. et al. The role of diet and specific micronutrients in the aetiology of oral carcinoma. *Cancer* 2002;94:2981–8. DOI: 10.1002/cncr.10560.
11. Levi F., Pasche C., la Vecchia C. et al. Food groups and risk of oral and pharyngeal cancer. *Int J Cancer* 1998;31:705–9. DOI: 10.1002/(sici)1097-0215(19980831)77:5<705::aid-ijc8>3.0.co;2-z.
12. Hussein A.A., Helder M.N., de Visscher J.G. et al. Global incidence of oral and oropharynx cancer in patients younger than 45 years versus older patients: A systematic review. *Eur J Cancer* 2017;82:115–27. DOI: 10.1016/j.ejca.2017.05.026.
13. Weatherspoon D.J., Chattopadhyay A., Boroumand S., Garcia I. Oral cavity and oropharyngeal cancer incidence trends and disparities in the United States: 2000–2010. *Cancer Epidemiol* 2015;39(4):497–504. DOI: 10.1016/j.canep.2015.04.007.
14. Warnakulasuriya S., Mak V., Möller H. Oral cancer survival in young people in South East England. *Oral Oncol* 2007;43(10):982–6. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2006.11.021.
15. Goodwin W.J. Salvage surgery for patients with recurrent squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: when do the ends justify the means? *The Laryngoscope* 110(3 Pt 2):1–18. DOI: 10.1097/00005537-200003001-00001.
16. Denaro N., Merlano M.C., Russi E.G. Follow-up in head and neck cancer: do more does it mean do better? A systematic review and our proposal based on our experience. *Clin Exp Otorhinolaryngol* 2016;9(4):287–97. DOI: 10.21053/ceo.2015.00976.
17. Zanon D.K., Patel S.G., Shah J.P. Changes in the 8th edition of the American Joint Committee on Cancer (AJCC) Staging of Head and Neck Cancer: rationale and implications. *Curr Oncol Rep* 2019;21(6):52. DOI: 10.1007/s11912-019-0799-x.
18. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 5.0. Available at: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf.
19. National Comprehensive Cancer Network Guidelines – Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 3.2021. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf.
20. Spiotto M.T., Jefferson G., Weng 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.
21. Fan K.H., Chen Y.C., Lin C.Y. et al. Postoperative radiotherapy with or without concurrent chemotherapy for oral squamous cell carcinoma in patients with three or more minor risk factors: a propensity score matching analysis. *Radiat Oncol* 2017;12:184. DOI: 10.1186/s13014-017-0910-0.
22. Kim T.H., Cha I.H., Choi E.C. et al. Postoperative concurrent chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for advanced oral cavity cancer in the era of modern radiation techniques. *frontiers in oncology. Front Oncol* 2021;11:619372. DOI: 10.3389/fonc.2021.619372.
23. Son Y.R., Choi K.H., Kim T.G. Dysphagia in tongue cancer patients. *Ann Rehabil Med* 2015;39(2):210–7. DOI: 10.5535/arm.2015.39.2.210.
24. Hasegawa T., Yatagai N., Furukawa T. et al. The prospective evaluation and risk factors of dysphagia after surgery in patients with oral cancer. *J Otolaryngol Head & Neck Surg* 2021;4. DOI: 10.1186/s40463-020-00479-6.
25. Nicoletti G., Soutar D.S., Jackson M.S. et al. Chewing and swallowing after surgical treatment for oral cancer: functional evaluation in 196 selected cases.

- Plast Reconstr Surg 2004;114(2):329–38. DOI: 10.1097/01.prs.0000131872.90767.50.
26. Dzioba A., Aalto D., Papadopoulos-Nydam G. Functional and quality of life outcomes after partial glossectomy: a multi-institutional longitudinal study of the head and neck research network. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2017;46(1):56. DOI: 10.1186/s40463-017-0234-y.
 27. Stelzle F., Knipfer C., Schuster M. et al. Factors influencing relative speech intelligibility in patients with oral squamous cell carcinoma: a prospective study using automatic, computer-based speech analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2013;42(11):1377–84. DOI: 10.1016/j.ijom.2013.05.021.
 28. Suarez-Cunqueiro M., Schramm A., Schoen R. et al. Speech and swallowing impairment after treatment for oral and oropharyngeal cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;134(12):1299–304. DOI: 10.1001/archotol.134.12.1299.
 29. Markkanen-Leppänen M., Isotalo E., Mäkitie A.A. et al. Changes in articulatory proficiency following microvascular reconstruction in oral or oropharyngeal cancer. *Oral Oncol* 2006;42(6):646–52. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2005.11.004.
 30. O'Connell D.A., Rieger J., Harris J.R. et al. Swallowing function in patients with base of tongue cancers treated with primary surgery and reconstructed with a modified radial forearm free flap. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;134(8):857–64. DOI: 10.1001/archotol.134.8.857.
 31. Seikaly H., Rieger J., Wolfaardt J. et al. Functional outcomes after primary oropharyngeal cancer resection and reconstruction with the radial forearm free flap. *Laryngoscope* 2003;113(5):897–904. DOI: 10.1097/00005537-200305000-00023.
 32. De Vicente J.C., de Villalain L., Torre A., Peña I. Microvascular free tissue transfer for tongue reconstruction after hemiglossectomy: a functional assessment of radial forearm versus anterolateral thigh flap. *J Oral Maxillofac Surg* 2008;66(11):2270–5. DOI: 10.1016/j.joms.2008.01.018.
 33. Foster C.C., Melotek J.M., Brisson R.J. et al. Definitive chemoradiation for locally advanced oral cavity cancer: a 20-year experience. *Oral Oncology* 2018;80:16–22. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2018.
 34. Cohen Ezra E.W., Baru J., Huo D. et al. Efficacy and safety of treating T4 oral cavity tumors with primary chemoradiotherapy. *Head Neck* 2009;31(8):1013–21. DOI: 10.1002/hed.21062.
 35. Hitt R., Lopez-Pousa A., Martinez-Trufero J. et al. Phase III study comparing cisplatin plus fluorouracil to paclitaxel, cisplatin, and fluorouracil induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer. *Clin Oncol* 2005;23:8636–45.
 36. 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.
 37. 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;357:1695–704. DOI: 10.1056/NEJMoa071028.
 38. 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;101:498–506. DOI: 10.1093/jnci/djp007.
 39. Moreno A.C., Frank S.J., Garden A.S. et al. Intensity modulated proton therapy (IMPT) – The future of IMRT for head and neck cancer. *Oral Oncol* 2019;88:66–74. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2018.11.015.
 40. Brodin N.P., Tomé W.A. Revisiting the dose constraints for head and neck OARs in the current era of IMRT. *Oral Oncol* 2018;86:8–18. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2018.08.018.
 41. Garden A.S., Morrison W.H., Rosenthal D.I. et al. Target coverage for head and neck cancers treated with IMRT: review of clinical experiences. *Semin Radiat Oncol* 2004;14(2):103–9. DOI: 10.1053/j.semradonc.2003.12.004.
 42. Lorch J.H., Goloubeva O., Haddad R.I. et al. Induction chemotherapy with cisplatin and fluorouracil alone or in combination with docetaxel in locally advanced squamous-cell cancer of the head and neck: long-term results of the TAX 324 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2011;12(2):153–9. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70279-5.
 43. Szturcz P., Vinches M., Remenár É. et al. Prognostic factor analysis and long-term results of the TAX 323 (EORTC 24971) study in unresectable head and neck cancer patients. *Eur J Cancer* 2021;156:109–18. DOI: 10.1016/j.ejca.2021.07.034.
 44. Gore S.M., Crombie A.K., Batstone M.D., Clark J.R. Concurrent chemoradiotherapy compared with surgery and adjuvant radiotherapy for oral cavity squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2015;37(4):518–23. DOI: 10.1002/hed.23626.
 45. Chen J.A., Wang C.C., Wong Y.K. et al. Osteoradionecrosis of mandible bone in patients with oral cancer-associated factors and treatment outcomes. *Head Neck* 2016;38(5):762–8. DOI: 10.1002/hed.23949.
 46. Welsh L.C., Dunlop A.W., McGovern T. et al. Neurocognitive function after chemoradiotherapy for head and neck cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2014;26(12):765–75. DOI: 10.1016/j.clon.2014.06.014.
 47. Chen J.H., Yen Y.C., Liu S.H. et al. Dementia risk in irradiated patients with head and neck cancer. *Medicine (Baltimore)* 2015;94(45):e1983. DOI: 10.1097/MD.0000000000001983. PMID: 26559280.
 48. Williams A.M., Lindholm J., Siddiqui F. et al. Clinical assessment of cognitive function in patients with head and neck cancer: prevalence and correlates. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2017;157(5):808–15. DOI: 10.1177/0194599817709235.
 49. Rogers L.Q., Courneya K.S., Robbins K.T. et al. Factors associated with fatigue, sleep, and function in patients with head and neck cancer: prevalence and correlates. *Head Neck* 2008;30(10):1310–7. DOI: 10.1002/hed.20873.

Вклад авторов

Д.А. Сафаров: проведение исследовательской работы, анализ статистических данных, написание текста статьи;

М.А. Кропотов: анализ публикаций по теме статьи, научное редактирование;

И.В. Погребняков: проведение эндоваскулярных вмешательств, графическое оформление статьи;

С.Б. Алиева: научное консультирование, участие в мультидисциплинарной команде исследователей, научное редактирование.

Authors' contribution

D.A. Safarov: conducting research, analyzing statistical data, article writing;

M.A. Kropotov: analysis of publications on the topic on the article's theme, scientific editing;

I.V. Pogrebnyakov: endovascular interventions, graphic design of the article;

S.B. Aliyeva: scientific consulting, participation in a multidisciplinary team of researchers, scientific editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

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

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

И.В. Погребняков / I.V. Pogrebnyakov: <https://orcid.org/0000-0002-4587-4153>
С.Б. Алиева / S.B. Aliyeva: <https://orcid.org/0000-0002-6835-5567>

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: 14.09.2021. **Принята к публикации:** 18.10.2021.
Article submitted: 14.09.2021. **Accepted for publication:** 18.10.2021.

DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-3-47-55



Персонализированная терапия леватинибом прогрессирующего радиойодрефрактерного дифференцированного рака щитовидной железы в реальной клинической практике

П.О. Румянцев¹, Е.В. Бородавина², С.И. Кутукова^{3, 4}, Е.Б. Васильева⁵

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский институт эндокринологии» Минздрава России; Россия, 117036 Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11;

²Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249036 Обнинск, ул. Королева, 6;

³ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8;

⁴СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург; Россия, 198255 Санкт-Петербург, просп. Ветеранов, 56;

⁵ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины»; Россия, 454067 Челябинск, ул. Блюхера, 42

Контакты: Павел Олегович Румянцев pavelrum@gmail.com

Среди дифференцированных форм рака щитовидной железы наименее благоприятный клинический прогноз наблюдается при радиойодрефрактерных новообразованиях. В этом случае назначаются эффективные, но потенциально токсичные мультикиназные ингибиторы. Зачастую у пациентов с радиойодрефрактерным раком щитовидной железы отмечаются высокая распространенность опухоли, различные симптоматические проявления и сопутствующая патология. В связи с этим клиницисты могут принять решение об инициации терапии в сниженной стартовой дозе. В рандомизированном мультицентровом исследовании 211 в группе больных, получавших леватиниб в дозе 24 мг/сут, наблюдались более высокие показатели частоты объективного ответа на 24-й неделе по сравнению с пациентами, получавшими его в дозе 18 мг/сут, при этом разница в частоте развития нежелательных явлений 3–4 степени тяжести на 24-й неделе лечения была незначительной.

Реальная клиническая практика отличается от рандомизированных исследований по популяции больных, их отбору на лечение, соблюдению режимов дозирования препаратов, временных интервалов и пр. В данной работе мы проанализировали мировую и отечественную клиническую практику лечения радиойодрефрактерного рака щитовидной железы и оценили влияние стартовой дозы леватиниба и длительности перерывов в его приеме на эффективность и безопасность терапии.

Ключевые слова: радиойодрефрактерный рак щитовидной железы, леватиниб, стартовая доза, инициальная доза, клиническая практика

Для цитирования: Румянцев П.О., Бородавина Е.В., Кутукова С.И., Васильева Е.Б. Персонализированная терапия леватинибом прогрессирующего радиойодрефрактерного дифференцированного рака щитовидной железы в реальной клинической практике. Опухоли головы и шеи 2021;11(3):47–55. DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-3-47-55.

Personalized therapy with lenvatinib for progressive radioiodine refractory differentiated thyroid cancer in routine clinical practice

P.O. Rumyantsev¹, E.V. Borodavina², S.I. Kutukova^{3, 4}, E.B. Vasilyeva⁵

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

²A. Tsyb Medical Radiological Research Center — branch of the National Medical Radiological Research Center, Ministry of Health of Russia; 4 Koroleva St., Obninsk 249036, Russia;

³I.P. Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University; 6–8 L'va Tolstogo St., Saint Petersburg 197022, Russia;

⁴City Clinical Oncological Dispensary; 56 Veterans Ave., St. Petersburg 198255, Russia;

⁵Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine; 42 Blucher St., Chelyabinsk 454067, Russia

Contacts: Pavel Olegovich Rumyantsev pavelrum@gmail.com

Among the differentiated forms of thyroid cancer, the least favorable clinical prognosis is observed in radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer. The next step in the treatment of such patients is effective and potential toxicity multi-kinase inhibitors. Often, patients with refractory radioiodine thyroid cancer have a high tumor burden, various symptoms and comorbidity; therefore, clinicians may decide to initiate therapy at a reduced starting dose. In a randomized clinical multicenter study 211 higher objective response rate at 24th weeks were observed in the group of patients receiving lenvatinib at a dose of 24 mg per day compared with patients receiving Lenvatinib at a dose of 18 mg per day, while the difference in the incidence of serious adverse events grade 3–4 (SAE) at the 24th week of treatment were insignificant.

Real clinical practice differs from randomized clinical trials regarding to the population of patients, their selection for treatment, adherence to drug dosage regimens, follow-ups, etc. In this paper, we analyzed the world and domestic clinical practice of the treatment of radioiod-refractory thyroid cancer and assessed the effect of the starting dose of lenvatinib and the duration of breaks in its administration on the effectiveness and safety of therapy.

Key words: radioiodine refractory thyroid cancer, lenvatinib, starting dose, initial dose, clinical practice

For citation: Rumyantsev P.O., Borodavina E.V., Kutukova S.I., Vasilyeva E.B. Personalized therapy with lenvatinib for progressive radioiodine refractory differentiated thyroid cancer in routine clinical practice. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2021;11(3):47–55. DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-3-47-55.

Введение

По данным различных канцер-регистров (Surveillance, Epidemiology and End Results, SEER (<https://seer.cancer.gov>), Cancer Incidence in Five Continents Vol. XI, Cancer Incidence in Five Continents Vol. XI, «Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность)», заболеваемость и смертность от рака щитовидной железы (РЩЖ) составляют 15,5 и 0,5 случая на 100 тыс. населения в год соответственно. Среди дифференцированных форм РЩЖ наименее благоприятный клинический прогноз наблюдается при радиоiodофрактурных (РЙР) опухолях [1].

В ходе рандомизированных клинических исследований III фазы (DECISION и SELECT) было выявлено, что использование сорафениба и ленватиниба способствует значимому увеличению показателей безрецидивной выживаемости у пациентов с РЙР РЩЖ по сравнению с применением плацебо (10,8 мес против 5,8 мес и 18,3 мес против 3,6 мес соответственно). Данные препараты были одобрены для клинического применения Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA), а затем и Росздравнадзором России [2, 3]. Более того, последующий анализ в рандомизированном клиническом исследовании SELECT показал улучшение показателей общей выживаемости в группе пациентов старше 65 лет, ответивших на терапию ленватинибом [4].

Цель настоящей работы — проанализировать мировую доказательную клиническую практику для повышения эффективности и безопасности персонализированной таргетной терапии прогрессирующего РЙР дифференцированного РЩЖ.

Реальная клиническая практика отличается от рандомизированных клинических исследований по по-

пуляции больных, их отбору на лечение, соблюдению режимов дозирования препаратов, временных интервалов и пр. В реальности мы часто встречаем пациентов, общее состояние которых неудовлетворительное, они ослаблены и могут иметь выраженную коморбидность (в том числе кардиальную). У больных часто наблюдаются высокая распространенность опухоли и различные симптоматические проявления. В связи с этим возникают вопросы: «Можно ли снизить одобренную стартовую дозу потенциально эффективного, но высокотоксичного лекарственного средства?», «Будет ли такое лечение эффективным при потенциально более низком риске неприемлемой токсичности?»

Например, далеко не все пациенты в связи с соматическим статусом могут начать лечение ленватинибом с рекомендуемой в инструкции по его применению дозы в 24 мг/сут, что ограничивает как эффективность терапии, так и возможность последующей редукции дозы. Согласно инструкции, начальная доза данного препарата может быть снижена до 14 мг/сут (прием 1 раз в сут) у пациентов с дифференцированным РЩЖ, сопровождающимся тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по классификации Чайлда–Пью), и у больных с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <30 мл/мин). Однако не всегда это выполняется.

Инициальная доза ленватиниба при лечении дифференцированного рака щитовидной железы в исследованиях зарубежной реальной клинической практики

Мы проанализировали 3 публикации, в которых представлены результаты применения ленватиниба в реальной клинической практике, и попытались ответить на вопросы о том, действительно ли обосновано

начало терапии ленватинибом с низкой дозы, и будет ли в этом случае лечение эффективным.

В 2019 г. L.D. Locati и соавт. из Италии изучили базы данных 16 итальянских медицинских центров и представили результаты ретроспективного анализа клинической практики [5]. В исследование были включены 94 пациента с распространенным РЙР дифференцированным РЩЖ, которым проводилась терапия ленватинибом в период с ноября 2014 г. по сентябрь 2016 г. Однако, несмотря на рекомендованную начальную дозу данного препарата (24 мг/сут), лечение в таком объеме получили только 64 (71,1 %) пациента. Десять (11,1 %) больных начали терапию ленватинибом с дозы 20 мг/сут, 11 (12,2 %) изначально принимали препарат в дозе 14 мг/сут, а 5 (5,32 %) — в стартовой дозе 10 мг/сут и меньше. Медиана суточной дозы этого препарата в рассматриваемой когорте больных составила 19,2 мг/сут. Помимо первоначального снижения инициальной дозы препарата, у 62 пациентов в ходе лечения она была дополнительно уменьшена в связи с развившейся токсичностью.

Авторы проанализировали, насколько использование сниженной инициальной дозы ленватиниба повлияло на объективный ответ лечения и показатели выживаемости, и провели не прямое сравнение результатов своей реальной клинической практики с результатами исследования SELECT. Полный (0 против 1,5 %) и частичный ответ (36,0 против 63,2 %) опухоли на терапию чаще были зарегистрированы в исследовании SELECT, где все пациенты получали ленватиниб в начальной дозе 24 мг/сут, а стабилизация опухоли (41,0 против 23,0 %) и прогрессирование заболевания чаще выявлялись в группе больных со сниженной инициальной дозой данного препарата. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) в исследовании реальной клинической практики составила 10,8 мес (7,7–12,6 мес), а в исследовании SELECT — 18,3 мес (15,1 мес — не достигнута). Снижение показателей ВБП и частоты объективного ответа, вероятно, связано с разницей в исходных характеристиках пациентов, таких как соматический статус (15 % против 5 %) и объем предшествующего лечения (64 % против 25,3 %). Однако корректное сравнение данных показателей провести не представляется возможным в силу его непрямого характера. Показатели 1-летней выживаемости в когорте итальянских пациентов и в исследовании SELECT были сопоставимы (91,7 и 81,6 % соответственно) [5].

В 2020 г. японские исследователи S. Takahashi и соавт. и представили результаты анализа данных 442 пациентов с распространенным дифференцированным РЩЖ из 268 центров Японии, которые с мая по ноябрь 2015 г. получали ленватиниб в 1-й и последующих линиях [6]. Большинство больных (337/442; 76,2 %) принимали препарат в стандартной стартовой дозе (24 мг/сут). Однако 105 пациентов получали препарат

в изначально редуцированной дозе (от 10 до 20 мг): 29/442 (6,6 %) начали принимать ленватиниб в дозе 20 мг/сут, такое же количество больных — в инициальной дозе (14 мг/сут), 26/442 (5,9 %) — в дозе 10 мг/сут, а еще 15/442 (3,4 %) — в дозе 8 мг/сут. К сожалению, авторы не указывают причины редукции начальной дозы, которая была произведена у 1/3 больных.

J.K. Kish и соавт. (США) выполнили еще одно интересное исследование применения ленватиниба в реальной клинической практике [7]. Авторы ретроспективно проанализировали результаты лечения 71 пациента с распространенным дифференцированным радиойодрефрактерным РЩЖ, которые получали этот препарат в 1-й линии в период с 1 января 2016 г. по 31 мая 2017 г. Больные находились под наблюдением 7000 практикующих онкологов США. Большинство пациентов (64/71; 90,1 %) начали получать ленватиниб в 1-й линии терапии в стандартной стартовой дозе — 24 мг/сут. У остальных больных стартовая доза этого препарата была снижена до 20 мг/сут и 14 мг/сут. Причину инициальной редукции дозы в данном исследовании также установить не удалось.

Сравнение данных эффективности применения ленватиниба в реальной клинической практике при лечении распространенного РЙР дифференцированного РЩЖ представлены в табл. 1.

Согласно результатам сравнения 3 исследований реальной клинической практики, наиболее часто стартовую стандартную дозу ленватиниба (24 мг/сут) в выбранной когорте больных применяли онкологи США, которые назначали ее практически всем пациентам — 64/71 (90,1 %). В итальянском и японском исследованиях частота назначения препарата в рекомендованной стартовой дозе (24 мг/сут) была практически одинаковой: 337/442 (76,2 %) в Японии и 64/94 (71,1 %) в Италии.

Прежде чем обсуждать результаты лечения ленватинибом в различных странах, необходимо отметить, что только в американском исследовании все пациенты ($n = 71$) получали его в 1-й линии терапии в отличие от исследования японских авторов, в котором только 71,5 % больных получали данный препарат в качестве терапии выбора. Стоит отметить, что итальянские исследователи использовали ленватиниб в 1-й линии только у 32,0 % рассматриваемой когорты пациентов. Наиболее часто полный и частичный ответы опухолевых очагов на терапию были зарегистрированы в американском (46/71, 64,8 %) и японском (218/442, 59,2 %) исследованиях. В когорте же итальянских больных ЧОО была существенно ниже — 73/94 (36,0 %). В исследовании американских авторов полный ответ регистрировался чаще (6/94, 8,5 %), чем в исследовании японских онкологов (10/442, 2,7 %). В когорте итальянских больных полных ответов на терапию не было зарегистрировано вовсе. Показатели частичного ответа на терапию в американском и японском исследованиях

Таблица 1. Сравнительный анализ эффективности лenvатиниба при прогрессирующем распространенном радиоiodодефрактном дифференцированном раке щитовидной железы в реальной клинической практике

Table 1. Efficacy of lenvatinib for advanced progressive radioiodine refractory differentiated thyroid cancer in routine clinical practice

Показатель Parameter	Данные зарубежных исследований Data from foreign studies		
	Италия (n = 94) Italy (n = 94)	Япония (n = 442) Japan (n = 442)	США (n = 71) USA (n = 442)
Количество пациентов, получавших лenvатиниб в начальной дозе 24 мг/сут, % Number of patients receiving lenvatinib at the starting dose of 24 mg/day, %	71,1	76,2	90,1
Количество пациентов, получавших лenvатиниб в 1-й линии, % Number of patients receiving lenvatinib as first-line treatment, %	32	71,5	100
Наилучший ответ, абс. (%): Best response, abs. (%):			
полная регрессия complete response	0	10 (2,7)	6 (8,5)
частичная регрессия partial response	34 (36)	208 (56,5)	40 (56,3)
стабилизация опухоли stable disease	39 (41)	122 (33,2)	10 (14,1)
прогрессирование опухоли progressive disease	13 (14)	25 (6,8)	10 (14,1)
нет оценки unknown	8 (9)	3 (0,8)	5 (7,0)
Частота объективного ответа (полный ответ + частичный ответ), абс. (%) Objective response rate (complete response + partial response), abs. (%)	73 (36)	218 (59,2)	46 (64,8)

были практически одинаковыми: 40/94 (50,3 %) и 208/442 (56,5 %) соответственно. Они заметно превышают частоту регистрации частичного ответа на лечение, зарегистрированную в итальянском исследовании, — 34/94 (36,0 %). А вот стабилизация заболевания на фоне терапии лenvатинибом чаще наблюдалась

в группе итальянских (39/94, 41,0 %) и японских (122/442, 33,2 %) пациентов и значительно реже — в группе пациентов из американских центров (10/71, 14,1 %). Показатели прогрессирования заболевания, полученные в ходе исследований итальянских и американских коллег, были практически одинаковыми: 13/94 (9,0 %) и 10/71 (14,1 %) соответственно. В когорте же больных японских центров они были значительно ниже (25/442, 6,8 %).

Таким образом, анализ исследований достоверно продемонстрировал положительное влияние выбора оптимального рекомендованного стартового режима дозирования лenvатиниба с инициальной дозой 24 мг/сут на эффективность таргетной терапии, особенно у пациентов, получавших данный препарат в 1-й линии лечения.

Точку в выборе стартовой дозы лenvатиниба поставило недавно опубликованное двойное слепое рандомизированное мультицентровое исследование 211 для сравнения эффективности и безопасности лenvатиниба в стартовой дозе 24 мг/сут и 18 мг/сут при РИР дифференцированном РЩЖ. В группе больных, получавших этот препарат в дозе 24 мг/сут, наблюдались более высокие показатели ЧОО на 24-й неделе (57,3 %; 95 % доверительный интервал (ДИ) 46,1–68,5) по сравнению с пациентами, получавшими его в дозе 18 мг/сут (40,3 %; 95 % ДИ 29,3–51,2). При этом разница в частоте развития нежелательных явлений (НЯ) 3-й и большей степени тяжести на 24-й неделе лечения была незначительной: 4,2 % (95 % ДИ 11,4–19,8 (ленватиниб в дозе 24 мг/сут — 61,3 %; лenvатиниб в дозе 18 мг/сут — 57,1 %)) [8].

Влияние длительности перерывов в приеме лenvатиниба на эффективность лечения

Нередко по тем или иным причинам приходится прерывать терапию лenvатинибом. В регистрационном исследовании у 82,4 % пациентов препарат отменяли вследствие развития НЯ 3–4-й степени. Терапия возобновлялась после полного их разрешения или тогда, когда выраженность НЯ снижалась до I степени. Средняя продолжительность отмены лenvатиниба составила 9 % от общей длительности лечения [3].

М. Tahara и соавт. [9] провели ретроспективный анализ влияния длительности перерывов в лечении на показатели ВБП. Для этого все пациенты, получавшие лenvатиниб, были разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли 134 пациента, у которых длительность перерывов в терапии составила <10 % от общей продолжительности лечения, а во 2-ю группу — 127 больных с общей длительностью отмены >10 % от всего периода лечения. В результате в группе кратковременной отмены лenvатиниба медиана ВБП достигнута не была, тем не менее в сравнении с плацебо отношение рисков (ОР) составило 0,14 (95 % ДИ 0,09–0,20). Медиана ВБП в группе

длительной отмены препарата была достигнута и составила 12,8 мес (95 % ДИ 9,3–16,5 мес), а ОР в сравнении с плацебо составило 0,31 (95 % ДИ 0,22–0,43). Следует сказать, что прием леватиниба увеличивал показатели ВБП в обеих группах в сравнении с плацебо (см. рисунок) вне зависимости от длительности отмены препарата.

В исследовании также было оценено влияние перерывов в лечении на наилучший общий ответ, частоту достижения контроля над заболеванием и частоту клинического улучшения.

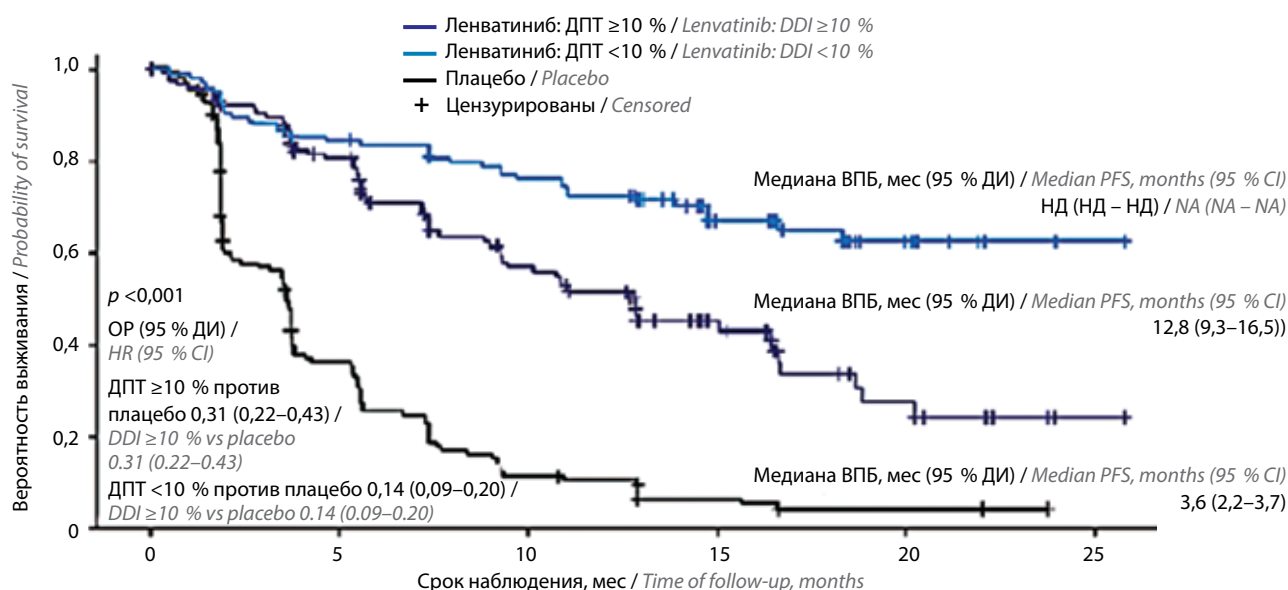
В 1-й группе показатель частоты объективного ответа был выше, чем во 2-й группе ((76,1 и 52,8 % соответственно). Данное различие было обусловлено достижением как полного, так и частичного ответа. Примечательно, что в группе длительной отмены леватиниба не наблюдалось ни одного случая полного ответа, в то время как в группе кратковременной отмены он был у 3 % пациентов. Также в 1-й группе отмечены более высокие показатели частоты достижения контроля над заболеванием и частоты клинического улучшения.

Таким образом, результаты данного анализа показывают важность тщательного мониторинга НЯ лечения леватинибом, их раннего выявления и своевременной коррекции, чтобы возможные перерывы в его приеме были сведены к минимуму и пациенты могли получить максимальную пользу от терапии. Для сохранения эффекта максимально допустимый период перерыва в приеме леватиниба не должен превышать 1 мес или 10 % общей длительности данного лечения.

Нам показалось интересным сопоставить результаты зарубежных и отечественных исследований реальной клинической практики.

Инициальная доза леватиниба при лечении радио-йодрефрактерного дифференцированного рака щитовидной железы в России (на примере Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба)

В настоящее время в Медицинском радиологическом научном центре им. А.Ф. Цыба наблюдаются 46 больных с верифицированным РЙР дифференцированным РЩЖ и доказанным прогрессированием опухоли. Возраст пациентов составляет от 31 года до 79 лет



Количество пациентов в группе риска / Number of patients at risk

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

Оценка показателей выживаемости без прогрессирования и влияния прерывания терапии леватинибом на общую эффективность лечения у пациентов с радио-йодрефрактерным дифференцированным раком щитовидной железы в исследовании III фазы [10]. ДПТ – длительность перерывов в терапии; ДИ – доверительный интервал; ВБП – выживаемость без прогрессирования; НД – не достигнута; ОР – отношение рисков Assessment of progression-free survival rates and the effect of lenvatinib dose interruption on the overall treatment efficacy in patients with radioiodine refractory differentiated thyroid cancer in a phase III trial [10]. DDI – duration of dose interruption; CI – confidence interval; PFS – progression-free survival; NA – not achieved; HR – hazard ratio

(в среднем $53 \pm 14,8$ года). На момент начала терапии левватинибом соматический удовлетворительный статус по шкале Восточной объединенной онкологической группы (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) имели 34 (73,9 %) пациента, а неудовлетворительный — 12 (26,1 %) пациентов.

У 37 (80,4 %) пациентов был папиллярный дифференцированный РЩЖ, у 7 (15,2 %) — фолликулярный, у 1 (2,2 %) — Портле-клеточный и у 1 (2,2 %) — мукоэпидермоидный РЩЖ. У 43 (93,5 %) находящихся под наблюдением больных выявлено метастатическое поражение легких, у 17 (36,9 %) — лимфатических узлов шеи, у 11 (23,9 %) — лимфатических узлов средостения. К редким локализациям метастазов относились поражение костей (10 (21,7 %) случаев), печени (4 (8,7 %) случая), головного мозга (4 (8,7 %) случая), пищевода (2 (4,3 %) случая), надпочечников (1 (2,2 %) случай) и мягких тканей (кожи) (2 (4,3 %) случая). Местный неоперабельный рецидив опухоли наблюдался у 5 (10,9 %) пациентов, сочетанное вторичное поражение в 2 и более органах — у 11 (23,9 %) пациентов (табл. 2).

Под наблюдением в настоящее время находятся 37 (80,4 %) пациентов, получающих левватиниб в 1-й линии таргетной терапии, и 9 (19,6 %) пациентов, получающих его во 2-й линии после сорафениба. Медиана постоянного приема предшествующего таргетного препарата в 1-й линии составила 9,5 мес (от 1 до 36 мес). Основной причиной отмены используемого лекарственного средства явилось прогрессирование заболевания. В единичных случаях терапия была отменена в связи с развитием непереносимой токсичности.

В Медицинском радиологическом научном центре им. А.Ф. Цыба всем пациентам назначали левватиниб в стартовой дозе 24 мг/сут. Оценка самочувствия пациентов и изменения состояния проводилась по телефону каждые 3–4 нед с момента начала приема левватиниба. Контрольные обследования в течение лечения выполнялись каждые 3 мес и включали осмотр, биохимический и общий анализы крови, общий анализ мочи, электрокардиографию (ЭКГ), компьютерную (КТ) или магнитно-резонансную томографию (МРТ). Пациентам с метастазами в кости 1 раз в 6 мес проводили остеосцинтиграфию. Больным с метастазами в головной мозг выполняли МРТ или КТ головы с контрастным усилением.

К октябрю 2020 г. лечение продолжали 33 (71,7 %) пациента, 13 (28,3 %) пациентов завершили терапию. Причиной прекращения лечения в 3 (6,5 %) случаях послужило прогрессирование заболевания, в 5 (10,8 %) — непереносимая токсичность и в 5 (10,8 %) — смерть больного. Медиана длительности терапии в группе прогрессирования заболевания составила 16 мес (5–36 мес), в группе непереносимых НЯ — 7 мес (5–26 мес). У умерших пациентов медиана длительности приема левватиниба составила 4 мес (2–7 мес), причем все они

Таблица 2. Распределение пациентов в зависимости от соматического статуса, гистологического варианта рака щитовидной железы и локализации метастазов

Table 2. Distribution of patients depending on their somatic status, histological variant of thyroid cancer, and location of metastases

Показатель Parameter	Число пациентов, абс. (%) Number of patients, abs. (%)
Соматический статус по шкале ECOG: ECOG performance status:	
0–1	34 (73,9)
2	12 (26,1)
Гистологический вариант рака щитовидной железы: Histological variant of thyroid cancer:	
папиллярный papillary	37 (80,4)
фолликулярный follicular	7 (15,2)
Портле-клеточный Hurthle-cell	1 (2,2)
мукоэпидермоидный mucoid	1 (2,2)
Локализация метастазов: Location of metastases:	
легкие lungs	43 (93,5)
лимфатические узлы шеи cervical lymph nodes	17 (36,9)
лимфатические узлы средостения mediastinal lymph nodes	11 (23,9)
кости bones	10 (21,7)
местный рецидив local recurrence	5 (10,9)
печень liver	4 (8,7)
головной мозг brain	4 (8,7)
мягкие ткани soft tissue	2 (4,3)
пищевод esophagus	2 (4,3)
надпочечник adrenal gland	1 (2,2)

имели неудовлетворительный соматический статус по шкале ECOG.

По критериям RECIST 1.1. (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, критерии оценки ответа солидных опухолей) полная регрессия опухоли зафиксирована у 1 (2,2 %) пациента, частичная регрессия — у 26 (56,5 %), стабилизация опухоли — у 11 (23,9 %) и прогрессирование опухоли — у 3 (6,5 %) пациентов. Из анализа исключены 5 (10,9 %) больных, ответ которых на лечение не был оценен по тем или иным причинам. Таким образом, частота объективного ответа опухоли на терапию левватинибом составила 58,7 %, а медиана временного интервала до оценки 1-го ответа на лечение — 4 мес (2–8 мес).

Несмотря на довольно высокую эффективность ленватиниба, НЯ, в том числе 3–4-й степени тяжести, были зарегистрированы в 40 (86,9 %) случаях. Спектр НЯ в наблюдаемой группе мало чем отличался от такового в исследовании SELECT (табл. 3).

Таблица 3. Частота возникновения нежелательных явлений на фоне приема ленватиниба

Table 3. Incidence of adverse events in patients receiving lenvatinib

Нежелательное явление Adverse event	Число пациентов, абс. (%) Number of patients, abs. (%)
Артериальная гипертензия Arterial hypertension	47 (73,9)
Диарея Diarrhea	40 (52,1)
Снижение массы тела Weight loss	38 (67,4)
Слабость Fatigue	29 (91,3)
Снижение аппетита Decreased appetite	23 (78,3)
Стоматит Stomatitis	19 (15,2)
Тошнота Nausea	18 (36,9)
Протеинурия Proteinuria	14 (19,6)
Ладонно-подошвенный синдром Hand-foot syndrome	7 (4,3)

Для минимизации выраженности НЯ могут потребоваться назначение симптоматической терапии, временное прекращение приема ленватиниба или снижение дозы. Легкие и умеренно тяжелые НЯ (1–2-й степени) не требуют прерывания лечения. При тяжелых (3–4-й степени) НЯ или непереносимых для пациента НЯ 1–2-й степени тяжести необходима временная отмена препарата до улучшения самочувствия или до восстановления исходного состояния пациентов. Далее прием ленватиниба может быть возобновлен в редуцированной дозе согласно инструкции к препарату.

В большинстве случаев НЯ удается контролировать с помощью редукции дозы и назначения стандартной корригирующей терапии. Продолжили прием ленватиниба в стартовой дозе (24 мг/сут) 12 (26 %) пациентов, наблюдающихся в Медицинском радиологическом научном центре им. А.Ф. Цыба. У большинства больных доза препарата была редуцирована, данные представлены в табл. 4.

Таблица 4. Токсичность и дозовые режимы терапии ленватинибом

Table 4. Toxicity and dose regimens of lenvatinib

Показатель Parameter	Число пациентов, абс. (%) Number of patients, abs. (%)
Любые нежелательные явления Any adverse events	40 (86,9)
Непереносимые нежелательные явления Intolerable adverse events	5 (10,8)
Продолжают терапию в дозе 24 мг/сут Continue therapy at a dose of 24 mg/day	12 (26)
Нежелательное явление привело к снижению дозы ленватиниба: Adverse event that required the reduction of Lenvatinib dose:	
до 20 мг/сут to 20 mg/day	13 (28,3)
до 18 мг/сут to 18 mg/day	1 (2,2)
до 14 мг/сут to 14 mg/day	9 (19,6)
до 10 мг/сут to 10 mg/day	11 (23,9)

Из больных, находившихся под наблюдением, сформированы 2 группы: с редуцией дозы ленватиниба после временной отмены препарата и с редуцией без временной отмены препарата (табл. 5).

Течение метастатического дифференцированного РЩЖ вариабельно: наблюдаются как длительная, многолетняя стабилизация опухоли, так и быстрое прогрессирование заболевания в течение нескольких месяцев. В связи с этим данные реальной клинической практики наряду с данными рандомизированных клинических исследований имеют большое значение для выбора правильного режима применения препарата.

Согласно результатам анализа использования ленватиниба после завершения его клинических испытаний (SELECT), сохранение стартовой дозы препарата дает лучшие показатели ВБП и общей выживаемости. Результаты рандомизированного клинического исследования 211 подтверждают стратегию начала лечения ленватинибом в дозе 24 мг/сут и необходимость коррекции дозы в соответствии с инструкцией. Профиль безопасности в 2 группах лечения был сопоставим и аналогичен известному профилю безопасности ленватиниба у пациентов с РЙР РЩЖ.

Заключение

Анализ зарубежных источников, а также собственной реальной клинической практики применения ленватиниба позволяет сделать вывод, что снижение дозы

Таблица 5. Частота редукции дозы лenvатиниба в процессе лечения

Table 5. Rates of lenvatinib dose reduction during treatment

Режим редукции дозы лenvатиниба Regimen of lenvatinib dose reduction	Число пациентов, абс. (%) Number of patients, abs. (%)		
	1-я степень редукции First dose reduction	2-я степень редукции Second dose reduction	1-я степень редукции First dose reduction
Редукция после временной отмены препарата (n = 22; 64,7 %) Dose reduction after a temporary interruption (n = 22; 64.7 %)	12 (54,5)	5 (22,7)	5 (22,7)
Редукция без отмены препарата (n = 12; 35,3 %) Dose reduction without a temporary interruption (n = 12; 35.3 %)	1 (8,3)	5 (41,7)	6 (50)

этого препарата без временной его отмены сопровождалось большей степенью редукции дозы. Таким образом, можно предположить, что временная отмена лenvатиниба и последующее возобновление его приема в минимально редуцированной дозе позволяют удержать приемлемую переносимость лекарственного средства и получить наилучшие и стойкие результаты лечения. Иными словами, редукция дозы препа-

рата после его непродолжительной отмены способствует увеличению показателей общей выживаемости и ВБП и сохранению хорошего качества жизни пациентов. Однако эти предположения требуют дальнейшей доказательной валидации, которая будет продолжена в рамках локальных и кооперированных многоцентровых клинических исследований в нашей стране.

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

- 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.
- 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.
- Schlumberger M., Tahara M., Wirth L.J. et al. Lenvatinib *versus* placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med* 2015;372(7):621–30. DOI: 10.1056/NEJMoa1406470.
- Brose M.S., Worden F.P., Newbold K.L. et al. Effect of age on the efficacy and safety of lenvatinib in radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer in the phase III SELECT trial. *J Clin Oncol* 2017;35:2692–9. DOI: 10.1200/JCO.2016.71.6472.
- Locati L.D., Piovesan A., Durante C. et al. Real-world efficacy and safety of lenvatinib: data from a compassionate use in the treatment of radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer patients in Italy. *Eur J Cancer* 2019;118:35–40. DOI: 10.1016/j.ejca.2019.05.031.
- Takahashi S., Tahara M., Ito K. et al. Safety and effectiveness of lenvatinib in 594 patients with unresectable thyroid cancer in an all-case post-marketing observational study in Japan. *Adv Ther* 2020;37(9):3850–62. DOI: 10.1007/s12325-020-01433-8.
- Kish J.K., Chatterjee D., Win Y. et al. Lenvatinib and subsequent therapy for radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer: a real-world study of clinical effectiveness in the United States. *Adv Ther* 2020;37(6):2841–52. DOI: 10.1007/s12325-020-01362-6.
- Brose M.S., Panaseykin Y., Konda B. et al. A multicenter, randomized, double-blind, phase II study of lenvatinib (LEN) in patients (pts) with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer (RR-DTC) to evaluate the safety and efficacy of a daily oral starting dose of 18 mg vs 24 mg. *Annals of Oncology* 2020 31(Suppl. 6):S1407–15. DOI: 10.1016/annonc/annonc.368.
- Tahara M., Brose M.S., Wirth L.J. et al. Impact of dose interruption on the efficacy of lenvatinib in a phase 3 study in patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Eur J Cancer* 2019;106: 61–8. DOI: 10.1016/j.ejca.2018.10.002.
- Tahara M., Brose M.S., Wirth L.J. et al. Влияние прерывания терапии лenvатинибом на общую эффективность лечения у пациентов с радиоид-рефрактерным дифференцированным раком щитовидной железы в исследовании III фазы. *Опухоли головы и шеи* 2019;9(1):38–50. DOI: 10.17650/2222-1468-2019-9-1-38-50.

Вклад авторов

П.О. Румянцев: разработка дизайна исследования, написание текста статьи;

Е.В. Бородавина: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи;

С.И. Кутукова, Е.Б. Васильева: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи.

Authors' contributions

P.O. Rumyantsev: developed the study design, article writing;

E.V. Borodavina: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing;

S.I. Kutukova, E.B. Vasilyeva: reviewing of publications of the article's theme, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

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

Е.В. Бородавина / E.V. Borodavina: <https://orcid.org/0000-0002-3306-5906>

С.И. Кутукова / S.I. Kutukova: <https://orcid.org/0000-0003-2221-4088>

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. 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: 14.09.2021. **Принята к публикации:** 11.10.2021.

Article submitted: 14.09.2021. **Accepted for publication:** 11.10.2021.

DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-3-56-71



Эволюция лечения детей с эстезионейробластомой (1969–2019)

А.Д. Родина¹, А.С. Крылов¹, Т.В. Горбунова^{1,2}, В.А. Королев¹, О.А. Меркулов¹, Н.В. Иванова¹, В.Г. Поляков¹⁻³

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

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

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

Контакты: Анастасия Дмитриевна Родина dr.rodinaAD@yandex.ru

Введение. Эстезионейробластома – редкая нейроэктодермальная злокачественная опухоль. Частота встречаемости этой патологии у детей до 15 лет составляет 0,1 случая на 100 тыс. детского населения. Данные о заболеваемости, течении и лечении эстезионейробластомы у детей значительно разнятся в зависимости от периода наблюдений и методов статистической обработки данных.

Цель исследования – изучить факторы риска, оценить методы и перспективы лечения эстезионейробластомы у детей.

Материалы и методы. В исследование включены 29 пациентов в возрасте от 2 до 17 лет с диагнозом «эстезионейробластома», которым проводилось специальное лечение в Научно-исследовательском институте онкологии и гематологии Национального исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России в период с 1969 по 2019 г. Медиана возраста пациентов на момент установления диагноза составила 10 лет. В исследовании участвовали 6 (20 %) пациентов, у которых опухоль развилась в раннем возрасте (до 3 лет). Эстезионейробластома одинаково часто встречалась как у мальчиков, так и у девочек. Преобладали пациенты с IV стадией заболевания – 15 (51 %) случаев. Первичная опухоль распространялась в верхнечелюстную пазуху в 25 (86 %) случаях, орбиту – в 10 (34 %), клетки решетчатого лабиринта – в 18 (62 %), полость черепа – в 12 (41 %) случаях. Лекарственное лечение получили 28 (96 %) пациентов. Лучевая терапия проводилась 27 (93 %) пациентам, при этом в случае первичной опухоли суммарная очаговая доза составила 50 Гр. Пораженные лимфатические узлы шеи облучались у 10 (35 %) пациентов (суммарная очаговая доза – 40 Гр). Хирургическое лечение проводилось 10 (35 %) пациентам.

Результаты. За период наблюдения от 3 мес до 50 лет живы 9 (34 %) пациентов. Умерли от прогрессии опухоли 14 (48 %) больных, от осложнений специального лечения – 1 (3 %) больной. Выбыли из-под наблюдения (на разных этапах лечения) 5 (17 %) детей.

Заключение. Факторами крайне неблагоприятного прогноза течения эстезионейробластомы являются возникновение опухоли в раннем детском возрасте, отсутствие адекватной диагностики отдаленных метастазов до начала специфического лечения, диссеминация опухолевого процесса, а также высокий индекс Ki-67. При распространенных стадиях данного заболевания хирургическое лечение эффективно только в сочетании с химиолучевой терапией. Отдаленные результаты лечения детей с эстезионейробластомой неудовлетворительные в связи с высоким риском развития рецидива и диссеминации опухоли.

Ключевые слова: эстезионейробластома у детей, факторы прогноза, химиотерапия, лучевая терапия, хирургическое лечение

Для цитирования: Родина А.Д., Крылов А.С., Горбунова Т.В. и др. Эволюция лечения детей с эстезионейробластомой (1969–2019). Опухоли головы и шеи 2021;11(3):56–71. DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-3-56-71.

Evolution of treatment for children with esthesioneuroblastoma (1969–2019)

A.D. Rodina¹, A.S. Krylov¹, T.V. Gorbunova^{1,2}, V.A. Korolyov¹, O.A. Merkulov¹, N.V. Ivanova¹, V.G. Polyakov¹⁻³

¹N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

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

³Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Bld. 12/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia

Contacts: Anastasia Dmitrievna Rodina dr.rodinaAD@yandex.ru

Introduction. Esthesioneuroblastoma is a rare neuroectodermal malignant tumor. The incidence of this tumor in children under 15 years of age is 0.1 per 100,000 pediatric population. The information on incidence, disease course, and treatment of esthesioneuroblastoma in children vary significantly and depend on the follow-up period and statistical methods.

Objective – to assess risk factors for esthesioneuroblastoma and evaluate treatment strategies used in children and their prospects.

Materials and methods. This study included 29 patients aged 2 to 17 years diagnosed with esthesioneuroblastoma and treated at the Research Institute of Oncology and Hematology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia between 1969 and 2019. The median age upon diagnosis was 10 years. Six patients (20 %) developed the disease early in their life (being under 3 years of age). Esthesioneuroblastoma was equally common in boys and girls. More than half of the patients ($n = 15$; 51 %) had stage IV disease. The primary tumor invaded the maxillary sinus ($n = 25$; 86 %), orbit ($n = 10$; 34 %), ethmoid sinus ($n = 18$; 62 %), and cranial cavity ($n = 12$; 41 %). The majority of children ($n = 28$; 96 %) received pharmacotherapy and radiotherapy ($n = 27$; 93 %); the total focal dose was 50 Gy in case of primary tumor. The affected cervical lymph nodes were irradiated in 10 (35 %) patients (total focal dose 40 Gy). Ten (35 %) patients have undergone surgery.

Results. The follow-up period varied between 3 months and 50 years. Nine (34 %) patients are still alive. Fourteen patients (48 %) died due to tumor progression; 1 (3 %) patient died due to complications from special treatment. Five (17 %) patients were lost to follow-up at different stages.

Conclusion. The following risk factors were associated with poor prognosis in children with esthesioneuroblastoma: disease onset in early childhood, no adequate diagnosis of distant metastases prior to specific treatment initiation, disseminated disease, and high Ki-67 index. In patients with advanced cancer, surgeries were effective only in combination with chemoradiotherapy. Long-term treatment outcomes in children with esthesioneuroblastoma are poor due to high risk of recurrence and tumor dissemination.

Key words: esthesioneuroblastoma in children, predictive factors, chemotherapy, radiation therapy, surgery

For citation: Rodina A.D., Krylov A.S., Gorbunova T.V. et al. Evolution of treatment for children with esthesioneuroblastoma (1969–2019). *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2021;13(1):56–71. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-3-56-71.

Введение

Эстезионейробластома (ЭНБ) — мелкокруглоклеточная опухоль, исходящая из нейронов обонятельного или так называемого ольфакторного эпителия, выстилающего решетчатый лабиринт, полость носа и носоглотку [1]. Опухоли полости носа у детей составляют не более 3–5 % всех злокачественных опухолей детского возраста, из них на долю эстезионейробластом приходится 1–6 %.

Первые сведения о эстезионейробластоме были опубликованы в 1924 г. L. Berger и соавт. [2]. В отечественной литературе случаи этой опухоли у взрослых впервые были описаны в 1966 г. В.В. Быстровой, а у детей — в 1979 г. И.Л. Кручининой и В.Г. Поляковым, которые обобщили опыт диагностики и лечения этой редкой патологии [3].

Клинические проявления ЭНБ, описанные различными авторами, разнообразны и неспецифичны [4].

Первичная диагностика опухоли включает осмотр, эндоскопическое исследование полости носа и носоглотки с проведением прицельной биопсии новообразования для морфологической верификации [5]. В целях оценки распространенности первичной опухоли проводится магнитно-резонансная (МРТ) и компьютерная (КТ) томография основания черепа

и околоносовых пазух (ОНП) с внутривенным контрастированием. Отдаленные и регионарные метастазы выявляются на основании данных радиоизотопных исследований скелета и мягких тканей, ультразвукового исследования мягких тканей шеи, органов брюшной полости и КТ органов грудной полости. Для морфологического подтверждения диагноза перед назначением специального лечения обязательно выполняются гистологическое и иммуногистохимическое (ИГХ) исследования.

В клинической практике используется несколько классификаций ЭНБ. Первая была предложена в 1976 г. S. Kadish и соавт. Она основана на степени распространенности опухоли: образование ограничено носоглоткой (стадия А), поражает ОНП (стадия В) и основание черепа (стадия С). В 1993 г. Данная классификация была модифицирована А. Morita и соавт.: в нее включена еще одна стадия — D (опухоль распространяется за пределы полости носа и ОНП) [4] (табл. 1).

В основу гистологической классификации ЭНБ Hyams (1988) положены степень дифференцировки клеток, признаки наличия стромы, митозов и очагов некроза (табл. 2). Среди оториноларингологов и хирургов большее распространение получила классификация Kadish–Morita [6]. При стадии А, практически

Таблица 1. Классификация эстезионеуробластомы по Kadish–Morita
Table 1. Classification estesioblastoma by Kadish–Morita

Стадия Stage	Характеристика Characteristic
A	Опухоль локализована в полости носа Tumor is located in the nasal cavity
B	Опухоль распространяется на околоносовые пазухи Tumor invades the paranasal sinuses
C	Опухоль распространяется за границы околоносовых пазух Tumor invades beyond the paranasal sinuses
D	Наличие регионарных и отдаленных метастазов Presence of regional and distant metastases

Таблица 2. Гистологическая классификация Hyams (1988)
Table 2. Histological classification according by Hyams (1988)

Степень дифференцировки Differentiation grade	Характеристика Characteristic
I	Дольчатое строение нейрофибриллярной матрицы. Клетки мелкие, однородные, без митотической активности. Нет очагов некроза, часто встречаются псевдорозетки (Homer-Wright rosettes) Lobular structure of the neurofibrillary matrix. Cells are small, homogeneous, without mitotic activity. No areas of necrosis, rare Homer-Wright rosettes
II	Менее выраженная матрица. Less pronounced matrix. Значительная атипия клеток с митозами Significant atypia of cells with mitoses
III	Сохранена лобулярная архитектура. Lobular architecture is preserved. Нарастание признаков атипии с усилением митозов и очагов некроза. Increasing signs of atypia with increased mitosis and necrotic areas. Наличие настоящих нервных розеток (Flexner-Wintersteiner rosettes) Presence of Flexner-Wintersteiner rosettes
IV	Клетки недифференцированные, так как отсутствует дольчатость строения. Cells are undifferentiated, since there is no lobular structure. Наличие клеточной атипии, некрозов и митотической активности Presence of cellular atypia, necrosis and mitotic activity

не встречающейся у детей, применяют только хирургическое лечение. В случае наличия опухолевых клеток в краях резекции или остаточной опухоли проводится

лучевая терапия (ЛТ). При стадии В применяют хирургическое лечение с последующим послеоперационным облучением области первичной опухоли. При стадии С используют комбинированное лечение, включающее неoadъювантные режимы химиотерапии (ХТ) с последующим хирургическим лечением и адъювантную ХТ и/или ЛТ. При стадии D показаны системная ХТ и паллиативная ЛТ на области первичной опухоли и метастазов [7]. В отечественной онкологии для стадирования ЭНБ используют классификацию TNM (Tumor, Nodus and Metastasis) 7-го пересмотра (раздел «Опухоли полости носа и околоносовых пазух») [8].

Материалы и методы

В исследование были включены пациенты с морфологически подтвержденным диагнозом «ЭНБ» до 18 лет, законные представители которых дали согласие на все виды противоопухолевого лечения.

Результаты исследования фиксировались лечащими врачами в медицинских картах пациентов и анализировались авторами данной статьи. Был использован метод статистического наблюдения. Результаты обрабатывались с помощью программы SPSS 15 (Statistical Package for the Social Sciences — статистический пакет для общественных наук).

В исследование были включены 29 пациентов от 2 до 17 лет, которые наблюдались и лечились в Научно-исследовательском институте детской онкологии и гематологии Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России в период с 1969 по 2019 г. Заболевание одинаково часто встречалось у мальчиков (15 случаев) и девочек (14 случаев). Медиана возраста пациентов на момент установления диагноза составила 10 лет.

Основные жалобы пациентов: затруднение носового дыхания — 18 (62 %) случаев, слизисто-гнойное отделяемое из носа — 14 (48 %), головная боль и головокружение — 6 (20 %), экзофтальм, нарушение зрения — 8 (27 %), субфебрилитет — 5 (17 %), общая слабость — 2 (6 %) случая. Анамнез заболевания от появления первых признаков болезни до постановки диагноза в нашем исследовании составил в среднем 5 мес.

Распространенность опухоли оценивалась на основании данных комплексного обследования, включающего МРТ и/или КТ основания черепа и ОНП с внутривенным контрастированием (рис. 1), ультразвуковое исследование мягких тканей шеи и органов брюшной полости, КТ органов грудной полости и радиоизотопного исследования.

Анатомические зоны распространения первичной опухоли: верхнечелюстная пазуха — 25 (86 %) случаев, орбита — 10 (34 %), клетки решетчатого лабиринта — 18 (62 %), основная пазуха — 12 (41 %), носоглотка — 10 (34 %), полость носа — 6 (20 %). Распространение

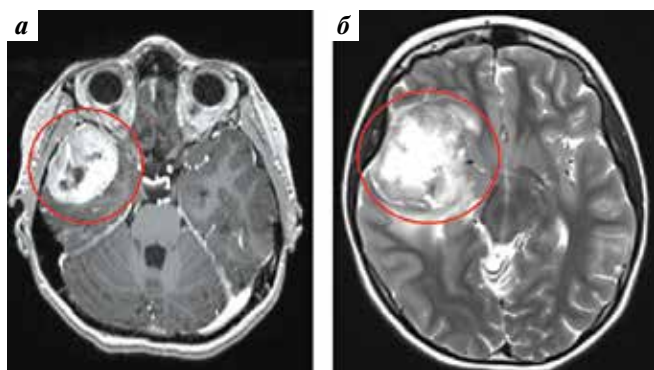


Рис. 1. Магнитно-резонансная томография пациентки, 12 лет, с диагнозом «эстезионеуробластома слева». Метастаз (с зоной некроза в центральных отделах) эстезионеуробластомы в правую лобно-височную область и островковую долю размерами 5,4 × 4,7 × 4,9 см: а – в аксиальной проекции в T1-режиме; б – в аксиальной проекции в T2-режиме

Fig. 1. Magnetic resonance images of a 12-year-old female patient diagnosed with left-sided esthesioneuroblastoma. A 5.4 × 4.7 × 4.9 cm metastasis (with necrosis in the central parts) from esthesioneuroblastoma in the right frontotemporal area and insular lobe: а – axial T1-weighted image; б – axial T2-weighted image

новообразования в полость черепа отмечено в 12 (41 %) случаях, в основном в переднюю черепную ямку.

Важными методами диагностики были скинтиграфии костей и мягких тканей с использованием туморотропных радиофармацевтических препаратов (РФП). Скинтиграфия костей позволяет оценить минеральный костный обмен. Основная задача данного метода исследования с применением туморотропных РФП (^{99m}Tc -технетрила и ^{123}I -метайодбензилгуанидина (^{123}I -MIBG) – оценка активности опухолевой ткани. Скинтиграфия мягких тканей применялась как для первичной диагностики, так и для оценки эффективности проводимого лечения. Также этот метод использовался в период динамического наблюдения (рис. 2). Сканирование скелета было проведено 12 (41 %) пациентам, исследование мягких тканей с ^{99m}Tc -технетрилом – 8 (27 %) и с ^{123}I -MIBG – 3 (10 %) пациентам.

Определение стадии заболевания проводилось по 2 классификациям: TNM 7-го пересмотра (2009) (в соответствии с разделом МКБ-10 «Злокачественные новообразования губы, полости рта и носоглотки») и Kadish–Morita. Согласно классификации Kadish–Morita, преобладали пациенты с местно-распространенной стадией заболевания (стадией В) – 9 (31 %) пациентов, а также с регионарными и отдаленными метастазами (стадиями С и D) – 9 (31 %) и 11 (37 %) пациентов соответственно. Наличие отдаленных метастазов, распространение ЭНБ в полость черепа и поражение ЛУ шеи соответствуют IV стадии классификации TNM.

Метастазы в регионарные ЛУ были обнаружены у 12 (41 %) пациентов. Отдаленные метастазы (множественные метастатические поражения костей и кост-

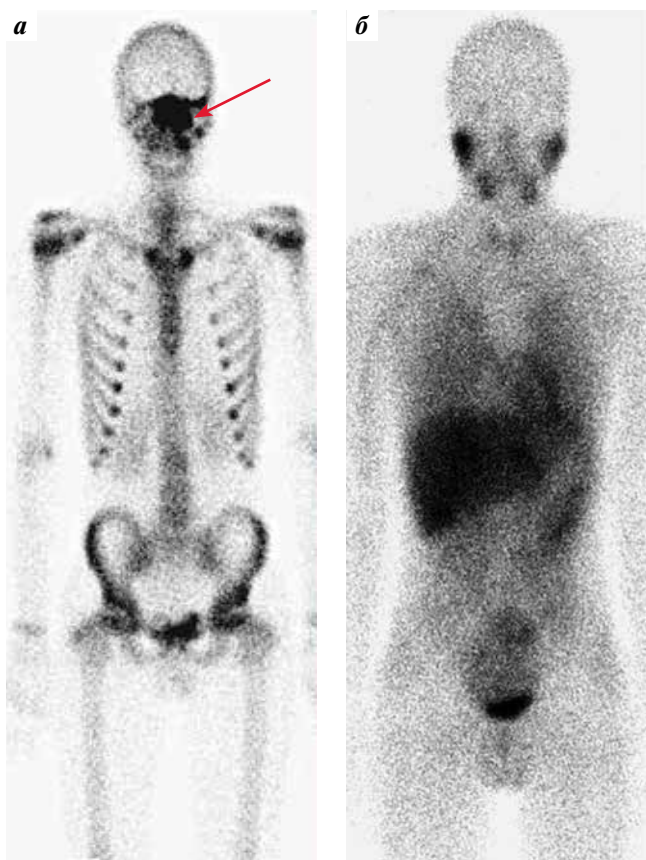


Рис. 2. Скинтиграммы костей и мягких тканей пациента, 14 лет, с диагнозом «эстезионеуробластома слева», выполненные до начала лечения: а – в передней проекции. Определяется интенсивная аккумуляция радиофармацевтических препаратов в проекции решетчатой кости, левой верхнечелюстной пазухи, медиальной и верхней стенок левой орбиты (показано стрелкой); б – с использованием ^{123}I -MIBG в передней проекции. Патологической гипераккумуляции радиофармацевтических препаратов не выявлено

Fig. 2. Baseline scintigraphy image of a 14-year-old male patient diagnosed with left-sided esthesioneuroblastoma: а – frontal view. There is an intensive accumulation of contrast agent in the projection of the ethmoid bone, left maxillary sinus, and medial and upper walls of the left orbit (arrow); б – ^{123}I -MIBG scintigraphy image, frontal view. No pathological accumulation of contrast agent

ного мозга) при первичной диагностике выявлены у 3 (10 %) пациентов.

Всем больным проведена биопсия опухоли и/или регионарного ЛУ. Диагноз «ЭНБ» гистологически подтвержден у всех пациентов. В 11 (38 %) случаях проводилось иммуногистохимическое исследование для уточнения гистогенеза опухоли (рис. 3). Основными молекулярно-генетическими маркерами при анализе гистологических препаратов были накопление синаптофизина – у 6 (20 %) пациентов, варибельная экспрессия цитокератинов – у 9 (31 %) пациентов и нейрон-специфической енолазы (NSE) – у 1 (3 %) пациента. В ходе ретроспективного анализа послеоперационного материала мы отметили зависимость уровня выживаемости от значения показателя Ki-67. У 4 (13,8 %) пациентов с высоким индексом Ki-67 (>80 %) был

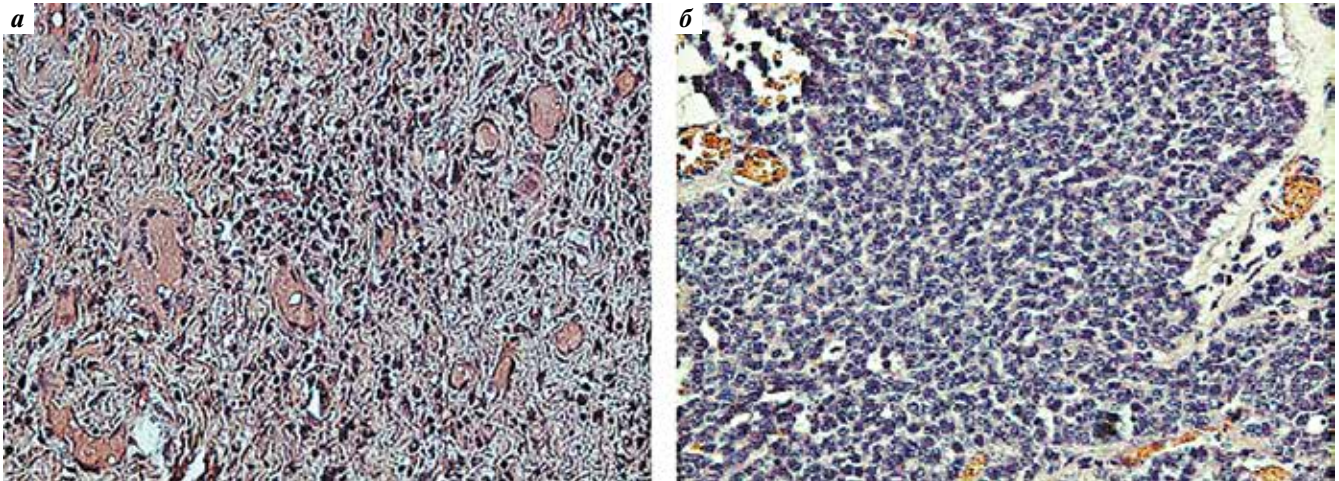


Рис. 3. Диагностическое гистологическое исследование опухолевой ткани: а – в грануляционной ткани выявляются комплексы клеток опухоли с круглыми гиперхромными ядрами, очаги некроза опухоли. При иммуногистохимическом исследовании в клетках опухоли обнаружена экспрессия CD56 (++) и синаптофизина (++); б – гнездовидное разрастание обонятельной нейробластомы с высокой митотической активностью

Fig. 3. Diagnostic histological examination of tumor tissue: а – granulation tissue contains clusters of tumor cells with round hyperchromatic nuclei and areas of tumor necrosis. Immunohistochemical examination demonstrated expression of CD56 (++) and synaptophysin (++) in tumor cells; б – nested growth of olfactory neuroblastoma with high mitotic activity

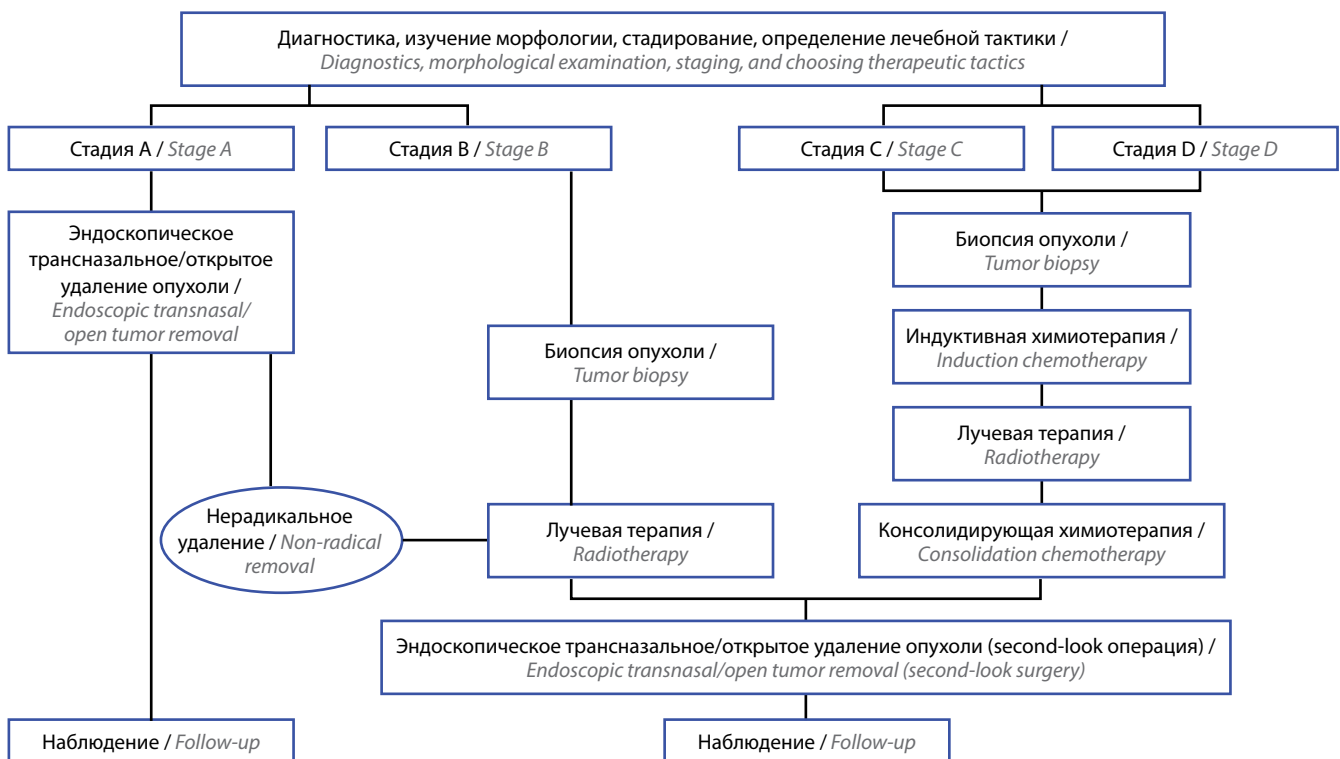


Рис. 4. Тактика лечения детей с эстезионеуробластомой

Fig. 4. Treatment strategy for children with esthesioneuroblastoma

неблагоприятный прогноз заболевания (умерли на различных этапах лечения).

Ретроспективный анализ историй болезней пациентов с ЭНБ показал, что курсы индуктивной ХТ прошли 28 (97 %) пациентов. Основной режим ХТ по схеме VDC/Carbo (винкристин в дозе 1 мг/м² в 1-й и 8-й дни;

циклофосфан в дозе 500 мг/м² в 1-й и 8-й дни; доксорубин в дозе 20 мг/м² во 2-й и 4-й дни; карбоплатин в дозе 360 мг/м² в 1-й день) (схема 1), предложенный акад. РАН, проф. В.Г. Поляковым и включающий от 6 до 10 курсов ХТ, проводился 23 (85 %) пациентам. Тактика лечения детей с ЭНБ представлена на рис. 4.

Два (7 %) пациента получали препараты: винкристин в дозе 1 мг/м² в 1-й, 3-й и 5-й дни; циклофосфан в дозе 500 мг/м² в 1–7-й дни; доксорубин в дозе 30 мг/м² в 1-й, 3-й и 5-й дни (схема 2). Одному (3 %) пациенту проводилась полихимиотерапия (ПХТ) препаратами доксорубин в дозе 90 мг в 1–2-й дни; цисплатин в дозе 120 мг в 3–4-й дни (схема 3). Один (3 %) пациент получал карбоплатин в дозе 300 мг/м² в 1-й день; этопозид в дозе 100 мг/м² в 1–3-й дни (схема 4). Суммарно проведено 4 курса ХТ.

Положительная динамика (сокращение размеров опухоли более чем на 50 %) после курсов неoadъювантной ПХТ по схеме 1 отмечена у 11 (39 %) пациентов, стабилизация опухоли — у 10 (36 %), прогрессирование заболевания — у 2 (7 %). Затем больные были переведены на 2-ю линию препаратов. Терапия проводилась по схеме: ифосфамид в дозе 1800 мг/м² в 1–5-й дни; этопозид в дозе 100 мг/м² в 1–5-й дни; карбоплатин в дозе 500 мг/м² в 5-й день. У 2 пациентов после 4 курсов ПХТ по схеме 2, у 1 после введения препаратов по схеме 3 и у 1 после проведения лечения по схеме 4 размеры опухоли сократились менее чем на 50 %. Мы оценили суммарный эффект после неoadъювантной ПХТ. Частичный эффект достигнут у 14 (50 %) больных, стабилизация опухоли наблюдалась у 12 (42 %), прогрессирование заболевания — у 2 (8 %).

Лучевая терапия проводилась 27 (93 %) пациентам. В зону облучения включали полость носа, решетчатый лабиринт и верхнечелюстную пазуху на стороне поражения. Границы воздействия расширялись при распространении опухоли в орбиту, основную, лобную пазуху, крылонебную ямку, мягкие ткани лица. Методика лечения заключалась в использовании 3D-конформного облучения в режиме 1,8–2,4 Гр/сут 5 дней/нед. Проводилась ЛТ первичной опухоли (суммарная очаговая доза (СОД) 50,4 Гр). У 10 (37 %) больных в зону облучения дополнительно включали ЛУ (СОД 45,0 Гр). Эффективность лечения оценивали через 1 мес. После завершения курса ЛТ и угасания лучевых реакций полный эффект был достигнут у 1 (4 %) пациента, частичный — у 14 (51 %). Стабилизация опухоли наблюдалась у 5 (19 %) больных, прогрессирование заболевания — у 3 (11 %). Выбыли из-под наблюдения на данном этапе 4 (15 %) пациента.

Адьювантная ПХТ проведена 13 (54 %) пациентам. Из них 9 (69 %) больных получали лечение по схеме 1. Терапия по схеме 4 (VAC: винкристин в дозе 1,5 мг/м² в 1-й, 8-й, 15-й дни; циклофосфан в дозе 1200 мг/м² в 1-й день; дактиномицин в дозе 0,045 мг/кг в 1-й день) проведена 2 (15,4 %) пациентам. В остальных случаях (2 (15,4 %) пациента) лечение осуществлялось по индивидуальным схемам ранее не применявшимся препаратами с включением этопозид и ифосфамида. Результативность ПХТ оценена у 25 пациентов. Полный эффект был достигнут в 17 (68 %) случаях, частичный —

в 1 (4 %), прогрессирование заболевания наблюдалось в 7 (28 %) случаях.

Хирургическое лечение 15 (51,7 %) из 29 пациентов выполнялось на различных этапах. У 2 (7 %) больных опухоль была удалена с использованием традиционного доступа. В дальнейшем эти пациенты были направлены на консультацию онколога и находились под его наблюдением. У 3 (10 %) больных хирургическое вмешательство выполнено на 1-м этапе лечения с последующим проведением противоопухолевой терапии. У 10 (35 %) пациентов хирургический этап проводился в связи с наличием остаточной опухолевой ткани после химиолучевой терапии. Из них у 7 (70 %) больных опухоль была удалена эндоскопически (трансназальным методом) и у 3 (30 %) — открытым доступом.

Многокомпонентное лечение, включающее химиолучевую терапию и удаление опухоли, было проведено 13 (44 %) пациентам. Характеристика пациентов с ЭНБ представлена в табл. 3.

Наблюдение продолжалось от 3 мес до 50 лет. Из 29 включенных в наше исследование детей живы 9 (34 %). Выбыли из-под наблюдения 5 (17 %) пациентов. Умерли от прогрессирования заболевания 14 (48 %) больных, из них на фоне проведения лечения — 2 (6 %), в ранние сроки после окончания лечения (до 3 мес) — 6 (20 %), в период 5-летнего наблюдения — 6 (20 %). В 1 (3 %) случае пациент умер от токсического гепатита. Пятилетняя общая выживаемость составила 66 % (рис. 5).

Негативные события у большинства пациентов происходили в течение 5 лет после завершения лечения. При увеличении сроков наблюдения показатель общей выживаемости не изменялся. Уровень 4-летней безрецидивной выживаемости в этой группе составил 55 % (рис. 6).

Прогрессирование опухоли на фоне лечения отмечалось у 8 (27 %) пациентов. Рецидивы заболевания возникли у 7 (24 %) больных, из них у 3 (43 %) наблюдался локальный рецидив, у 4 (58 %) — регионарное и отдаленное метастазирование. После проведения противорецидивного лечения 2 (28,6 %) пациента с локальными рецидивами живы, у 1 (14,3 %) через 2 года развился повторный рецидив, и пациент умер от прогрессирования заболевания. Все больные с регионарными и отдаленными рецидивами умерли от прогрессирования опухолевого процесса. Показатель 4-летней безрецидивной выживаемости составил 28 % (см. рис. 6). Результаты противорецидивного лечения пациентов представлены в табл. 4.

Обсуждение

Заболеваемость ЭНБ среди взрослого населения составляет примерно 0,4–1 случай на 1 млн человек в год [9]. У детей эта опухоль встречается крайне редко, поэтому сообщения о случаях ее развития в детском возрасте представлены отдельными наблюдениями или небольшими их сериями [10].

Таблица 3. Характеристика пациентов с эстезионеробластомой

Table 3. Characteristics of patients with esthesioneuroblastoma

Пациент Patient	Пол Gender	Возраст, лет Age, years	Стадии по классифика- ции Kadish— Morita Kadish-Morita stage	Стадии по TNM TNM stage	Метастазы Metastasis	Неoadъювантная ПХТ (кол-во ци- клов) Neoadjuvant PCT (number of cycles)
1	М M	9	B	II	Нет No	—
2	Ж F	13	D	III	В шейные ЛУ с одной стороны Unilateral metastases to cervical LNs	VDC/Carbo (4)
3	Ж F	2	B	II	Нет No	VDC/Carbo (6)
4	М M	2	D	IVB	В шейные ЛУ с 2 сторон, кости, костный мозг Bilateral metastases to cervical LNs, bones, bone marrow	VDC/Carbo (5)
5	М M	17	C	IV	Нет No	VDC/Carbo (4)
6	М M	5	B	II	Нет No	VDC/Carbo (4)
7	Ж F	6	B	III	Нет No	—
8	Ж F	10	D	IV	В шейные ЛУ с 2 сторон Bilateral metastases to cervical LNs	VDC/Carbo (2)
9	Ж F	6	D	IVB	В шейные ЛУ с 2 сторон Bilateral metastases to cervical LNs	VDC/Carbo (4)
10	М M	17	B	II	Нет No	VDC/Carbo (4)
11	Ж F	4	C	IV	Нет No	VDC/Carbo (4)
12	М M	6	D	IV	В шейные ЛУ с 1 стороны Unilateral metastases to cervical LNs	VDC/Carbo (7)
13	М M	3	D	IV a	В шейные ЛУ с 2 сторон Bilateral metastases to cervical LNs	VDC (7)
14	Ж F	13	D	III	В шейные ЛУ с 1 стороны Unilateral metastases to cervical LNs	VDC/Carbo (5)
15	Ж F	10	C	II	Нет No	VDC/Carbo (2)
16	Ж F	5	C	III	Нет No	VDC/Carbo (2)
17	Ж F	5	C	IV	Нет No	VDC/Carbo (4)

Ответ на ХТ Response to CT	Хирургический этап Surgery	ЛТ, Гр RT, Gy	Адьювантная ПХТ (кол-во циклов) Adjuvant PCT (number of cycles)	Эффект лечения Treatment effect	Статус Survival status
—	На 1-м этапе/R0 At the 1 st stage/R0	—	—	Рецидив через 6 лет Relapse after 6 years	Умер Dead
Стабилизация Stable disease	—	45,6	—	Полный ответ Complete response	Жив Alive
Стабилизация Stable disease	—	45,6	VDC/Carbo (4)	Полный ответ Complete response	Жив Alive
Стабилизация Stable disease	Остаточная опухоль/R0 Residual tumor/R0	45,6	VDC/Carbo (3)	Полный ответ/прогрессирование заболевания через 1 мес Complete response/progressive disease after 1 month	Умер Dead
Частичный эффект Partial response	Остаточная опухоль/R0 Residual tumor/R0	45,6	IE (2)	Полный ответ Complete response	Жив Alive
Стабилизация Stable disease	—	45,6	—	Полный ответ Complete response	Жив Alive
—	На 1-м этапе/R0 At the 1 st stage/R0	—	—	Полный ответ/рецидив через 4 года Complete response/relapse after 4 years	Умер Dead
Стабилизация Stable disease	На 1-м этапе/R1 At the 1 st stage/R1	63,6	—	Полный ответ Complete response	Выбыл из-под наблюдения Lost to follow-up
Стабилизация Stable disease	—	66,0	VDC/Carbo (3)	Полный ответ/рецидив через 4 года Complete response/relapse after 4 years	Жив Alive
Частичный эффект Partial response	—	45,6	—	Полный ответ/рецидив через 2 года Complete response/relapse after 2 years	Умер Dead
Стабилизация Stable disease	0	50,4	—	Полный ответ Complete response	Умер Dead
Частичный эффект Partial response	Остаточная опухоль/R0 Residual tumor/R0	45,6	VDC/Carbo (1)	Частичный эффект/прогрессирование заболевания через 1 мес Partial response/progressive disease after 1 month	Умер Dead
Частичный эффект Partial response	—	45,6	VAC (1)	Прогрессирование заболевания на фоне лечения Progressive disease during treatment	Умер Dead
Стабилизация Stable disease	—	25,2	—	Полный ответ/смерть от осложнения Progressive disease during treatment	Умер Dead
Частичный эффект Partial response	На 1-м этапе/R1 At the 1 st stage/R1	50,4	VAC (1)	Прогрессирование заболевания на фоне лечения Progressive disease during treatment	Умер Dead
Частичный эффект Partial response	—	45,6	—	Нет данных No data	Выбыл из-под наблюдения Lost to follow
Стабилизация Stable disease	—	45,6	VDC/E/Carbo (4)	Полный ответ Complete response	Жив Alive

Пациент Patient	Пол Gender	Возраст, лет Age, years	Стадии по классифика- ции Kadish— Morita Kadish-Morita stage	Стадии по TNM TNM stage	Метастазы Metastasis	Неоадьювантная ПХТ (кол-во ци- клов) Neoadjuvant PCT (number of cycles)
18	Ж F	14	C	IV	Нет No	VDC/Carbo (2)
19	М M	2	B	II	Нет No	VDC/Carbo (1)
20	Ж F	10	C	IV	Нет No	VDC/Carbo (2)
21	Ж F	11	C	III	Нет No	VDC/Carbo (9)
22	М M	4	B	III	В шейные ЛУ с 2 сторон Bilateral metastases to cervical LNs	VDC (8)
23	М M	3	B	III	Нет No	VDC/Carbo (1)
24	М M	16	C	IV	Нет No	VDC/Carbo (2)
25	Ж F	15	D	IV	В шейные ЛУ с 2 сторон Bilateral metastases to cervical LNs	VDCE (4)
26	М M	3	D	IV	В шейные ЛУ с 1 стороны Unilateral metastases to cervical LNs	VDC/Carbo (4)
27	Ж F	17	D	IVA	В кости Metastasis to bones	VDC/Carbo (4)
28	Ж F	11	B	II	В шейные ЛУ с 2 сторон Bilateral metastases to cervical LNs	VDC/Carbo (4)
29	М M	15	D	IVB	В шейные ЛУ с 2 сторон, костный мозг Bilateral metastases to cervical LNs, bone marrow	VDC/Carbo (4)

Примечание. М — мужской; Ж — женский; ПХТ — полихимиотерапия; ХТ — химиотерапия; ЛТ — лучевая терапия; ЛУ — лимфатические узлы; V — винкристин; D — доксорубицин; I — ифосфамид; E — этопозид; Carbo — карбоплатин; A — актиномицин D; C — циклофосфамид; R0 — полная резекция

Наш опыт подтверждает крайне редкую встречаемость ЭНБ в онкопедиатрии. Ограниченное число наблюдений не позволяет получить достоверную информацию о заболеваемости, течении и тактике лечения

детей с этой патологией. В соответствии с данными, которые сообщаются в ежегодно обновляемом документе Rare Cancers of Childhood Treatment (PDQ®, «Лечение редких онкологических заболеваний у детей»),

Окончание табл. 3

The end of table 3

Ответ на ХТ Response to CT	Хирургический этап Surgery	ЛТ, Гр RT, Gy	Адьювантная ПХТ (кол-во циклов) Adjuvant PCT (number of cycles)	Эффект лечения Treatment effect	Статус Survival status
Частичный эффект Partial response	—	45,6	—	Нет данных No data	Выбыл из-под наблюдения Lost to follow
Прогрессирование заболевания Progressive disease	—	45,6	—	Прогрессирование заболевания на фоне лечения Progressive disease during treatment	Умер Dead
Частичный эффект Partial response	—	45,6	—	Нет данных No data	Выбыл из-под наблюдения Lost to follow
Частичный эффект Partial response	На 1-м этапе/R1 At the 1 st stage/R1	50,4	VDC/Carbo (4)	Полный ответ/рецидив через 2 года Complete response/relapse after 2 years	Умер Dead
Частичный эффект Partial response	—	60,0	VDC/Carbo (4)	Полный ответ/рецидив через 3 мес Complete response/relapse after 3 months	Жив Alive
Стабилизация Stable disease	Остаточная опухоль/R0 Residual tumor/R0	30,0	VDC/Carbo (1)	Полный ответ/рецидив через 1 год Complete response/relapse after 1 year	Умер Dead
Частичный эффект Partial response	—	66,0	—	Прогрессирование заболевания на фоне лечения Progressive disease during treatment	Умер Dead
Стабилизация Stable disease	—	50,4	—	Нет данных No data	Выбыл из-под наблюдения Lost to follow
Стабилизация Stable disease	—	50,4	VDC/Carbo (4)	Полный ответ Complete response	Жив Alive
Стабилизация Stable disease	Остаточная опухоль/R0 Residual tumor/R0	50,4	—	Полный ответ Complete response	Жив Alive
Частичный эффект Partial response	Остаточная опухоль/R0 Residual tumor/R0	30,0	VDC/Carbo (4)	Прогрессирование заболевания на фоне лечения Progressive disease during treatment	Умер Dead
Прогрессирование заболевания Progressive disease	—	50,4	VDC/Carbo (1)	Прогрессирование заболевания на фоне лечения Progressive disease during treatment	Умер Dead

Note. M – male; F – female; PCT – polychemotherapy; CT – chemotherapy; RT – radiation therapy; LNs – lymph nodes; V – vincristine; D – doxorubicin; I – ifosfamide; E – etoposide; Carbo – carboplatin; A – actinomycin D; C – cyclophosphamide; R0 – complete resection

заболеваемость ЭНБ у детей до 15 лет составляет 0,1 случая на 100 тыс. случаев злокачественных опухолей в год. В базе данных Surveillance, Epidemiology, and end Results (SEER) содержатся сведения о 41 (8 %) ребенке с ЭНБ

(из 511 пациентов с данным заболеванием). В ретроспективном исследовании Z.M. Soler и T.L. Smith сообщается о серии наблюдений 24 детей младше 14 лет с этой патологией [11]. В наше исследование вошли

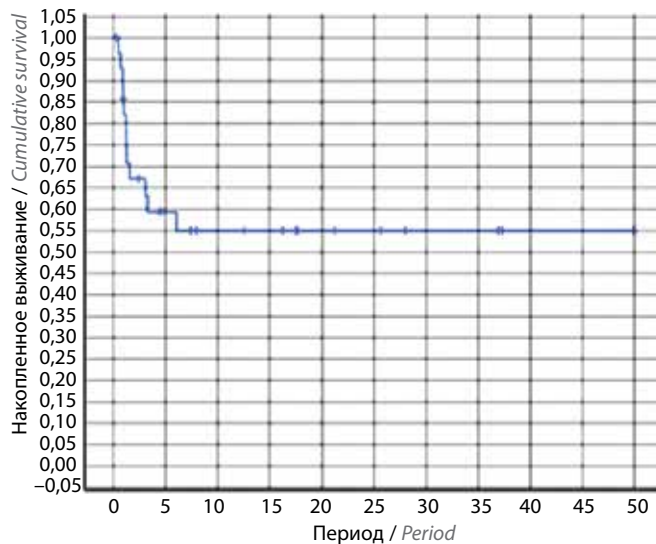


Рис. 5. Пятилетняя общая выживаемость у детей с эстезионеуробластомой

Fig. 5. Five-year overall survival in children with esthesioneuroblastoma

29 пациентов от 2 до 17 лет. 22 (76 %) больных были моложе 14 лет, из них 6 (20 %) — младше 3 лет. Дети раннего возраста являются сложными пациентами в связи с морфофункциональными особенностями. С одной стороны, обнаружение ЭНБ в этом возрасте позволяет предположить врожденный характер опухоли, а с другой — проведение противоопухолевой терапии у детей до 3 лет сопряжено с высоким риском развития токсических реакций.

В литературе содержатся данные о преобладании среди детей с ЭНБ девочек (75 %) [11]. Мы же не обнаружили различий в заболеваемости в зависимости от пола, несмотря на то что наблюдали много случаев и продолжительность периода наблюдения была довольно большой.

Клинические проявления ЭНБ, представленные в нашем исследовании, подтверждаются данными медицинской литературы [1]. Авторы сообщают о частом вовлечении в процесс верхнечелюстных пазух и решетчатого лабиринта, что подтверждается нашими данными (27 и 19 % случаев соответственно). Остается дискуссионным вопрос о целесообразности проведения скинтиграфии с ^{123}I -MIBG — узкоспецифичным РФП, используемым для диагностики опухолей нейrogenной природы, к которым относится и ЭНБ. В медицинской литературе имеется небольшое количество научных работ, указывающих как на успешное, так и на неудачное применение скинтиграфии с применением ^{123}I -MIBG для диагностики ЭНБ [12–14]. В нашем исследовании скинтиграфия с ^{123}I -MIBG была выполнена лишь у 3 детей (результат отрицательный). Двум пациентам исследование проведено в процессе ПХТ, у 1 больного — до начала лечения (см. рис. 2). Исследование мягких тканей с неспецифичным опухо-

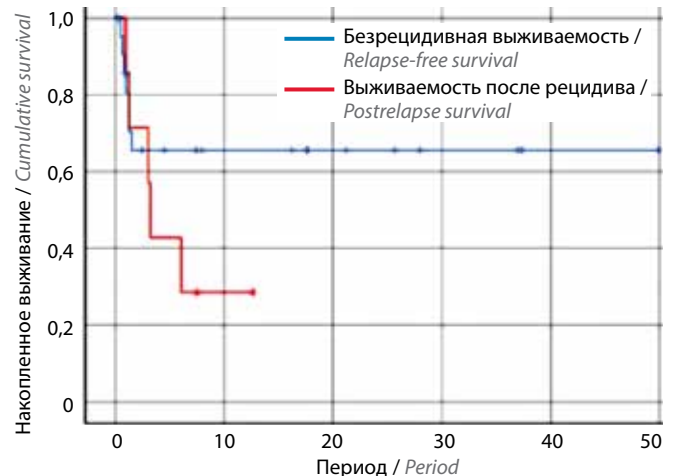


Рис. 6. Показатели 4-летней безрецидивной и пострецидивной выживаемости

Fig. 6. Four-year relapse-free and postrelapse survival

тропным РФП $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -технетрилом проведено 8 (27 %) пациентам. До начала лечения исследование выполнено в 2 (7 %) случаях (результат положительный) и в 6 (20 %) случаях в процессе терапии (из них у 3 (10 %) пациентов результат положительный, у 1 — неопределенный и у 2 — отрицательный). Всем пациентам параллельно выполнялось сканирование скелета.

Радионуклидные исследования у этих пациентов, как правило, выполнялись неоднократно с целью контроля лечения и выявления ранних рецидивов заболевания. Сканирование скелета всего тела проводилось у 12 (41 %) больных. При стартовом исследовании, выполненном до начала лечения у 4 (14 %) пациентов, патология была выявлена у 3 детей. Восьми больным 1-е исследование проведено после начала терапии. У всех обнаружена патология — гипераккумуляция РФП в костях, вовлеченных в опухолевый процесс. Отдаленных костных метастазов ни у кого выявлено не было. Следует отметить невысокую специфичность скинтиграфии костей, обусловленную повышенной аккумуляцией РФП надкостницей при наличии реактивных изменений. Напротив, скинтиграфия с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -технетрилом показала хорошие результаты при определении активной опухолевой ткани. В связи с малой выборкой пациентов сделать статистически достоверные выводы на сегодняшний момент не представляется возможным.

Наибольшее распространение среди зарубежных исследователей получила классификация ЭНБ Kadish—Morita. Показатели 5-летней общей выживаемости пациентов при А стадии достигают 90 %. Снижение уровня 5-летней общей выживаемости коррелирует со стадией заболевания, т. е. с распространением опухоли за пределы клеток решетчатого лабиринта и верхнечелюстных пазух. У пациентов с диссеминированными стадиями и/или распространением опухоли за пределы сидовидной пластинки решетчатой кости этот показатель

Таблица 4. Результаты противорецидивного лечения пациентов с эстезионеуробластомой
Table 4. Results of anti-relapse treatment of patients with esthesioneuroblastoma

Пациент Patient	Пол Gender	Возраст, лет Age, years	Стадия по классификации Kadish–Morita Kadish–Morita stage	Стадия по TNM TNM stage	Вид рецидива Type of relapse	Время возникновения рецидива Time to relapse	Противорецидивное лечение (кол-во циклов) Anti-relapse treatment (number of cycles)	Эффект лечения Treatment effect	Статус Survival status
1	М M	9	B	II	Локальный Local	6 лет 6 years	ХТ: VDC/Carbo (4)	Прогрессирование заболевания на фоне лечения Progressive disease during treatment	Умер Dead
2	Ж F	6	B	III	Локальный Local	4 года 4 years	ХЛТ: VDC/Carbo (4)	Полный ответ Complete response	Жив Alive
3	Ж F	6	D	IVB	Метастазирование в шейные ЛУ с 2 сторон Bilateral metastasis to cervical LNs	4 года 4 years	ХЛТ: VDC/Carbo (4)	Прогрессирование заболевания на фоне лечения Progressive disease during treatment	Умер Dead
4	М M	17	B	II	Диссеминация процесса Tumor dissemination	2 года 2 years	Полный ответ: рецидив через 9 мес	Прогрессирование заболевания на фоне лечения Progressive disease during treatment	Умер Dead
5	Ж F	11	C	III	Диссеминация процесса Tumor dissemination	2 года 2 years	ХЛТ: 4 VDC/Carbo (4)	Полный ответ/2-й рецидив через 6 лет Complete response/2 nd relapse after 6 years	Умер Dead
6	М M	4	B	III	Локальный Local	3 мес 3 months	ХЛТ: VDC/Carbo (4)	Полный ответ Progressive disease during treatment	Жив Alive
7	М M	3	B	III	Диссеминация процесса Tumor dissemination	1 год 1 year	ХЛТ: VDC/Carbo (4)	Прогрессирование заболевания на фоне лечения Progressive disease during treatment	Умер Dead

Примечание. М – мужской; Ж – женский; ЛУ – лимфатические узлы; V – винкристин; D – доксорубицин; C – циклофосфамид; Carbo – карбоплатин
Note. M – male; F – female; LNs – lymph nodes; V – vincristine; D – doxorubicin; C – cyclophosphamide; Carbo – carboplatin

не превышает 40 %. В нашей работе не было пациентов с А стадией. Мы наблюдали детей с С и D стадиями. По классификации TNM, которая в большей степени отражает онкологический прогноз, мы наблюдали пациентов с IV (51,7 % случаев) и III (27,5 % случаев) стадиями, что соответствует D стадии по классификации Kadish—Morita. С учетом представленного выше распределения пациентов по стадиям очевидно, что долгосрочный прогноз крайне неблагоприятен.

Особое внимание следует обратить на группу пациентов раннего возраста ($n = 6$) (младше 3 лет). У 3 (50 %) из них наблюдались регионарные, а у 1 (17 %) — отдаленные метастазы. После окончания лечения живы 2 (33 %) пациента раннего возраста. Из больных старше 3 лет ($n = 23$) живы 7 (77 %) детей. Более 5 лет прожили 9 (34 %) пациентов, вошедших в наше исследование, только у 1 из них была D стадия. Обращают внимание неудовлетворительные результаты лечения детей до 3 лет.

А.М. Zanation и соавт. сообщают о редком метастазировании ЭНБ в ЛУ шеи (5 % случаев) [15]. Напротив, по нашим наблюдениям, у 28 % пациентов обнаружены метастазы в ЛУ шеи. Одному больному выполнялась двусторонняя шейная лимфодиссекция. Пациент жив без признаков болезни (период наблюдения — более 5 лет).

Интерпретация результатов морфологических исследований опухолевого материала, представленная в нашей работе, основана на обнаружении маркеров, о которых сообщается в аналогичных исследованиях ЭНБ [16]. К сожалению, в ряде случаев иммуногистохимическое исследование не было проведено, что затрудняет анализ материала. По имеющимся в нашем распоряжении данным, наличие высокого индекса Ki-67 отрицательно влияет на прогноз заболевания, однако небольшое количество наблюдений не позволяет дать достоверную информацию.

В медицинской литературе накоплен опыт лечения взрослых больных ЭНБ. Мы проанализировали данные, полученные за большой период времени, и можем утверждать, что пациенты с этой патологией курабельны на ранних стадиях болезни. Показана эффективность хирургического метода лечения взрослых с ЭНБ при А стадии по классификации Kadish—Morita. Дискуссионным остается вопрос о проведении ХТ и/или ЛТ при В стадии по классификации Kadish—Morita после радикального удаления опухоли. Несмотря на отсутствие единого мнения о лечении локализованной ЭНБ, авторы единодушно постулируют необходимость химиолучевой терапии у пациентов с распространенными стадиями болезни. Лекарственное лечение включает препараты платины, доксорубин, этопозид, циклофосфамид, ифосфамид и винкристин в различных комбинациях [16].

Наши данные показывают, что ЭНБ является химиочувствительной опухолью, но небольшая статисти-

ческая выборка не позволяет однозначно высказаться об эффективности каждой из предложенных схем ХТ. Можно предположить, что преимущество есть у многокомпонентной схемы лекарственного лечения (схема 1), которая включает 4 препарата. У пациентов, получивших такое лечение, в 50 % случаев удалось добиться сокращения размеров опухоли уже на стадии индукции. При применении схем лечения 2, 3 и 4 была достигнута стабилизация опухоли. Однако после применения индуктивной ХТ удалось добиться сокращения размеров опухоли более чем на 50 % только в 11 (39 %) случаях. В результате применения платиносодержащих препаратов опухоль была стабилизирована в 14 из 25 случаев. Такого же эффекта мы добились в 2 случаях после проведения ХТ без использования платиносодержащих лекарств. Наши наблюдения показывают, что, несмотря на исторически сложившееся предпочтительное использование препаратов платины для лечения ЭНБ, их эффективность нельзя считать высокой.

Клинический случай

Девочка, 11 лет. Диагноз: ЭНБ. Больна с сентября 2010 г. [17]. По месту жительства проведены 9 курсов ПХТ по схеме 2. Удалось добиться сокращения размеров опухоли. Пациентка направлена в Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина на консультацию. При анализе представленных данных МРТ установлено наличие остаточной опухолевой ткани в решетчатом лабиринте справа, что подтвердилось в ходе сцинтиграфии костей с ^{99m}Tc -технетрилом. После комплексного обследования проведено трансназальное эндоскопическое удаление новообразования. Гистологическое заключение: ЭНБ с признаками лечебного патоморфоза I степени. Проведены 4 курса ПХТ по схеме VDC/Carbo и ЛТ. Ребенок наблюдался в течение 4 лет — без признаков рецидива заболевания. При плановом обследовании по данным КТ и МРТ обнаружен рецидив заболевания. Проведена контрольная сцинтиграфия костей с ^{99m}Tc -технетрилом, подтверждена активность патологического процесса (рис. 9 б, в). После комплексного обследования выполнено повторное трансназальное эндоскопическое удаление рецидивной опухоли (ЭНБ) справа с пластикой дефекта основания черепа с использованием трансплантата из фасции бедра. Гистологическое заключение: ольфакторная нейробластома с признаками лечебного патоморфоза I степени. После операции проведены 6 курсов ПХТ, ЛТ (СОД 45 Гр) и дополнительно 1 курс ПХТ.

Спустя 2 года при контрольном обследовании по данным МРТ в правой лобно-височной области и островковой доле обнаружено объемное образование размерами до $5,4 \times 4,7 \times 4,9$ см с вовлечением твердой мозговой оболочки. Сцинтиграфия костей с ^{99m}Tc -технетрилом подтвердила патологическую активность образования (рис. 8). Позже выполнено микрохирургическое удаление опухоли лобно-височной области и островковой доли головного

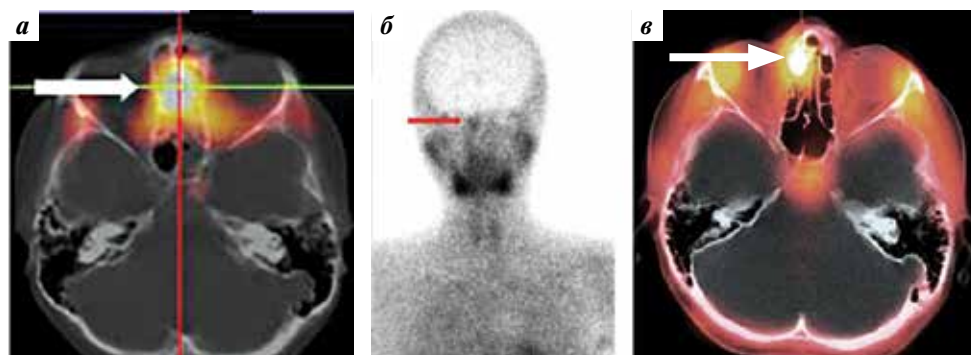


Рис. 7. Радиоизотопные исследования пациентки, 14 лет, с диагнозом «эстезионеуробластома слева»: а — ОФЭКТ/КТ, аксиальный срез головы. Объемное образование решетчатого лабиринта с интенсивным накоплением радиофармацевтических препаратов (показано стрелкой). Состояние после 9 курсов полихимиотерапии, стартовое исследование; б — статическая сцинтиграмма в передней проекции. Стрелкой указана область с патологической аккумуляцией радиофармацевтических препаратов; в — дополнительное исследование в объеме ОФЭКТ/КТ головы. Выявлена активная патологическая ткань в клетках решетчатого лабиринта справа — 1-й рецидив. ОФЭКТ/КТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография с рентгеновской компьютерной томографией

Fig. 7. Radioisotope examinations of a 14-year-old female patient diagnosed with left-sided esthesioneuroblastoma: a — SPECT/CT scan of the brain; axial view. Large formation in the ethmoid sinus with intensive accumulation of contrast agent (arrow). The scan was made after 9 courses of polychemotherapy (baseline examination). Static scintigraphy image, frontal view; б — static scintigram in the anterior projection. Arrow indicates an area with pathological accumulation of radiocontrast agents; в — additional SPECT/CT of the head. Active pathological tissue in the cells of the ethmoid sinus (right side): first relapse. SPECT/CT — single-photon emission computed tomography/x-ray computed tomography

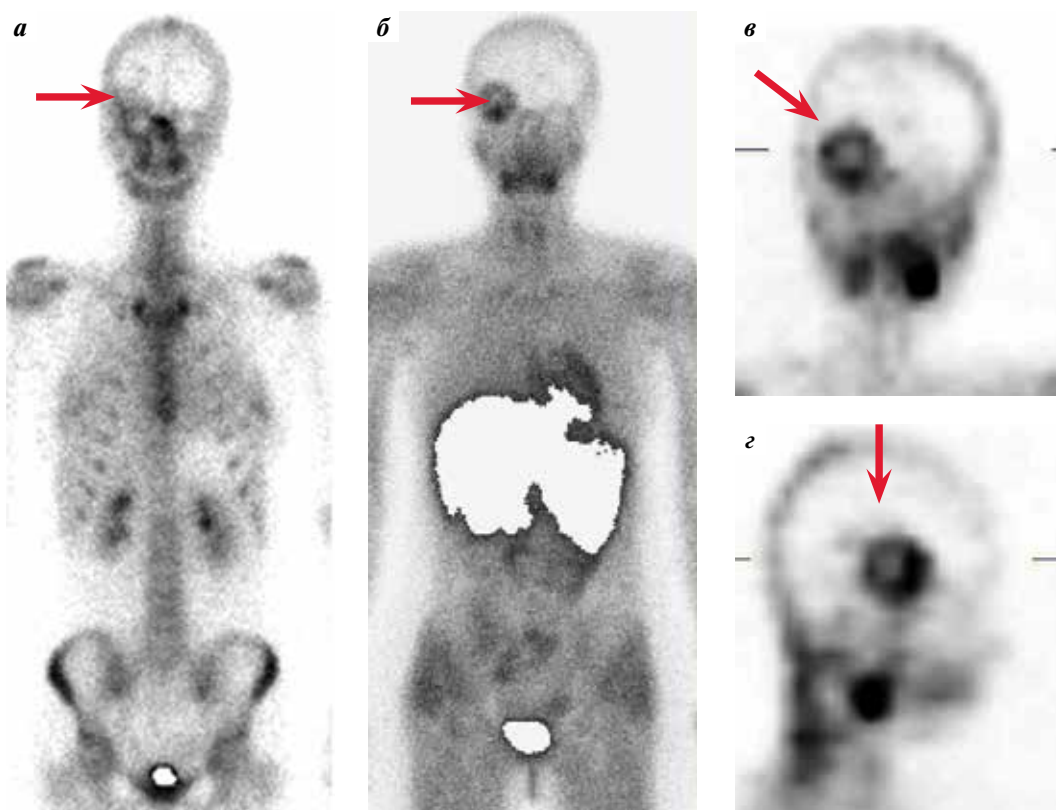


Рис. 8. Сцинтиграфические исследования пациентки, 14 лет, с диагнозом «эстезионеуробластома слева» при 2-м рецидиве заболевания: а — сцинтиграмма костей в передней проекции. Определяется неравномерное повышенное распределение радиофармацевтических препаратов в проекции лобной и решетчатой костей; б — сцинтиграмма с ^{99m}Tc -технетрилом в передней проекции. Отмечается зона патологической гипераккумуляции радиофармацевтических препаратов соответственно рецидиву; в, г — однофотонная эмиссионная компьютерная томография с рентгеновской компьютерной томографией, срезы во фронтальной и сагиттальной проекциях (соответственно). Область патологии указана стрелками

Fig. 8. Scintigraphy image of a 14-year-old female patient diagnosed with left-sided esthesioneuroblastoma (second relapse): a — scintigraphy image of bones, frontal view. There is a non-homogeneous increased distribution of contrast agent in the projection of the frontal and ethmoid bone; б — ^{99m}Tc -scintigraphy image, frontal view. There is an area of pathological hyperaccumulation of contrast agent, which indicates cancer recurrence; в, г — single-photon emission computed tomography/x-ray computed tomography, frontal and sagittal views (respectively). Pathological area is indicated by arrows

мозга. Гистологическое заключение: ольфакторная нейробластома (метастаз). Проведен курс ЛТ (СОД 50,4 Гр).

Заключение

При подозрении и/или морфологической верификации ЭНБ во всех случаях обязательна консультация онколога для определения стратегии лечения и проведения наблюдения.

Эстезионейробластома редко встречается у детей раннего возраста. Течение заболевания у этой категории пациентов носит агрессивный характер. Для определения стадии заболевания и планирования лечения необходимы оценка костных структур основания черепа, интракраниального распространения, выявление регионарных и отдаленных метастазов. Целесообразно определять стадию ЭНБ одновременно по классифи-

кациям Kadish—Morita и TNM. Такой подход дает наиболее полное представление не только о возможности выполнения радикального хирургического лечения, но и о прогнозе заболевания в целом.

К факторам риска ЭНБ можно отнести возникновение новообразования в раннем возрасте, отсутствие своевременной и адекватной диагностики, наличие отдаленных метастазов до начала специфического лечения, высокий индекс Ki-67, а также диссеминацию опухолевого процесса.

В дальнейшем необходимо проводить исследования, направленные на изучение особенностей течения, диагностики и лечебных подходов в отношении детей с ЭНБ, основанные на обмене сведениями, а также формировать единую базу данных редких опухолей, возникающих в детском возрасте.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Benoit M.M., Bhattacharyya N., Faquin W., Cunningham M. Cancer of the nasal cavity in the pediatric population. *Pediatrics* 2008;121(1):e141–6. DOI: 10.1542/peds.2007-1319.
2. Berger L., Luc R., Richard D. L'esthesioneuroepitheliome olfactif. *Bull Assoc Fr Etude Cancer* 1924;13:410–21.
3. Кручинина И.Л., Поляков В.Г. Эстезионейробластома в детском возрасте. Журнал ушных, носовых и горловых болезней 1979;39(1):31–3. [Krushinina I.L., Polyakov V.G. Esthesioneuroblastoma in childhood. *Journal of otology, rhinology, and laryngology = Journal of Ear, Nose and Throat* 1979;39:31–3. (In Russ.).]
4. Kumar S., Perlman E., Pack S. et al. Absence of EWS/ FL11 fusion in olfactory neuroblastomas indicates these tumors do not belong to the Ewing's sarcoma family. *Hum Pathol* 1999;30(11):1356–60. DOI: 10.1016/s0046-8177(99)90068-0.
5. Меркулов О.А., Горбунова Т.В., Поляков В.Г. Метод трансназального эндоскопического удаления опухоли в комплексном лечении детей с эстезионейробластомой. *Онкопедия* 2017;4(1):31–42. [Merkulov O.A., Gorbunova T.V., Polyakov V.G. Transnasal endoscopic surgery in complex treatment of esthesioneuroblastoma in children. *Oncopediatrics* 2017;4(1):31–42. (In Russ.).] DOI: 10.15690/onco.v4i1.1682.
6. Kadish S., Goodman M., Wang C.C. Olfactory neuroblastoma. A clinical analysis of 17 cases. *Cancer* 1976;37(3):1571–6. DOI: 10.1002/1097-0142(197603)37:3<1571::aid-cnrc2820370347>3.0.co;2-l.
7. Горбунова Т.В., Родина А.Д., Шишков Р.В. и др. Подходы к лечению детей с эстезионейробластомой: обзор литературы. *Онкопедия* 2019;6(2):78–86. [Gorbunova T.V., Rodina A.D., Shishkov R.V. et al. Approaches to the treatment of children with esthesioneuroblastoma: a review of the literature. *Oncopediatrics = Oncopediatrics* 2019;6(2):78–86. DOI: 10.15690/onco.v6i2.2019.
8. Дурнов Л.А., Голдобенко Г.В., Курмашов В.И. Детская онкология. Курск, 1997. 381 с. [Durnov L.A., Goldobenko G.V., Kurmashov V.I. *Pediatric oncology*. Kursk, 1997. 381 p. (In Russ.).]
9. Wormald R., Lennon P., O'Dwyer T.P. Ectopic olfactory neuroblastoma: report of four cases and a review of the literature. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2011;268(4):555–60. DOI: 10.1007/s00405-010-1423-8.
10. Bisogno G., Soloni P., Conte M. et al.: Esthesioneuroblastoma in pediatric and adolescent age. A report from the TREP project in cooperation with the Italian Neuroblastoma and Soft Tissue Sarcoma Committees. *BMC Cancer* 2012;12:117. DOI: 10.1186/1471-2407-12-117.
11. Soler Z.M., Smith T.L. Endoscopic versus open craniofacial resection of esthesioneuroblastoma: what is the evidence? *Laryngoscope* 2012;122(2):244–5. DOI: 10.1002/lary.22450.
12. Sasajima T., Kinouchi H., Tomura N. et al. High uptake of ¹²³I-metaiodobenzylguanidine related to olfactory neuroblastoma revealed by single-photon emission CT. *Am J Neuroradiol* 2000;21:717–20.
13. Kalevi J.A. Kairemo A., Antti P., Ramsay H.A. Imaging of olfactory neuroblastoma – an analysis of 17 cases. *Auris Nasus Larynx* 1998;25:173–9. DOI: 10.1016/s0385-8146(98)00003-0.
14. Prado G.L., Itabashi Y., Noda H. et al. Olfactory neuroblastoma visualized by Technetium-99m-ECD SPECT. *Radiat Med* 2001;19(5):267–70.
15. Zanation A.M., Ferlito A., Rinaldo A. et al. When, how and why to treat the neck in patients with esthesioneuroblastoma: a review. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2010;267(11):1667–71. DOI: 10.1007/s00405-010-1360-6.
16. Venkatramani R., Pan H., Furman W.L. et al. Multimodality treatment of pediatric esthesioneuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2016;63(3):465–70. DOI: 10.1002/pbc.25817.
17. Крылов А.С., Ширяев С.В., Рыжков А.Д. и др. ОФЭКТ/ПКТ с ^{99m}Tc-технетрилом в мониторинге эстезионейробластомы. *Сибирский онкологический журнал* 2017;16(2):97–102. [Krylov A.S., Shiryayev S.V., Ryzhkov A.D. et al. SPECT/CT with ^{99m}Tc-MIBI in monitoring of esthesioneuroblastoma. *Sibirskij onkologicheskij zhurnal = Siberian Journal of Oncology* 2017;16(2):97–102. (In Russ.).] DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-2-97-102.

Вклад авторов

А.Д. Родина, А.С. Крылов: концепция исследования, сбор данных, написание текста статьи;

Т.В. Горбунова: концепция исследования; противоопухолевая терапия, научное редактирование статьи;

В.А. Королев: концепция исследования, научное редактирование статьи;

О.А. Меркулов, Н.В. Иванова: хирургическое сопровождение пациента, противоопухолевая терапия;

В.Г. Поляков: концепция исследования, сбор данных, написание текста статьи, руководство исследовательской группой, редактирование статьи.

Authors' contributions

A.D. Rodina, A.S. Krylov: developing the research design, obtaining data for analysis, article writing;

T.V. Gorbunova: developing the research design, antitumor therapy, scientific editing of the article;

V.A. Korolyov: developing the research design, scientific editing of the article;

O.A. Merkulov, N.V. Ivanova: surgical support of the patient, antitumor therapy;

V.G. Polyakov: developing the research design, obtaining data for analysis, article writing, leadership of the research group, text editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.Д. Родина / A.D. Rodina: <https://orcid.org/0000-0001-8356-0625>

А.С. Крылов / A.S. Krylov: ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8476-7879>

Т.В. Горбунова / T.V. Gorbunova: <http://orcid.org/0000-0001-5805-726X>

О.А. Меркулов / O.A. Merkulov: <http://orcid.org/0000-0002-8533-0724>

Н.В. Иванова / N.V. Ivanova: <http://orcid.org/0000-0002-2859-6710>

В.Г. Поляков / V.G. Polyakov: <http://orcid.org/0000-0002-8096-0874>

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: 11.03.2021. **Принята к публикации:** 26.04.2021.

Article submitted: 11.03.2021. **Accepted for publication:** 26.04.2021.

DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-3-72-82



Профилактика нейтропении как важный фактор успешной химиотерапии злокачественных опухолей головы и шеи

Л.Г. Бабичева, С.О. Подвязников

Кафедра онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 123995 Москва, ул. Баррикадная, 2/1

Контакты: Лали Галимовна Бабичева lalibabicheva@mail.ru

Несмотря на значительные успехи поддерживающего лечения при курации онкологических пациентов, зачастую у них возникает такое серьезное осложнение химиотерапии, как фебрильная нейтропения. Данная патология является основной причиной снижения эффективности лечения в связи с сокращением доз цитостатиков, увеличением интервалов между циклами, а в ряде случаев и прекращением миелосупрессивной терапии. В настоящее время смертность от инфекционных осложнений при фебрильной нейтропении составляет в среднем 10 %.

Наличие факторов риска в сочетании с перспективой применения агрессивных режимов химиотерапии обуславливает важность профилактики фебрильной нейтропении для снижения потенциального риска осложнений. В настоящее время в этих целях применяют препараты класса гранулоцитарных колониестимулирующих факторов.

Среди пациентов с опухолями головы и шеи наиболее уязвимы больные, которые получают терапию по схеме TPF (DCF, доцетаксел, цисплатин и 5-фторурацил), а также комбинированное химиолучевое лечение. В данном случае необходимо превентивное использование препаратов класса гранулоцитарных колониестимулирующих факторов. При развитии нейтропении III–IV степени тяжести рекомендуется профилактика фебрильной нейтропении, предполагающая применение пегилированных форм препаратов класса гранулоцитарных колониестимулирующих факторов (например, эмпэгфилграстима). Это поможет достичь оптимальных результатов лечения.

Ключевые слова: рак головы и шеи, гематологическая токсичность, миелотоксичность, фебрильная нейтропения, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, филграстим, эмпэгфилграстим

Для цитирования: Бабичева Л.Г., Подвязников С.О. Профилактика нейтропении как важный фактор успешной химиотерапии злокачественных опухолей головы и шеи. Опухоли головы и шеи 2021;11(3):72–82. DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-3-72-82.

Prevention of neutropenia as an important factor in successful chemotherapy for head and neck cancer

L.G. Babicheva, S.O. Podvyaznikov

A.I. Savitsky Department of Oncology and Palliative Medicine Academy of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Bld. 1, 2/1 Barricadnaya St., Moscow 123995, Russia

Contacts: Lali Galimovna Babicheva lalibabicheva@mail.ru

Despite the advances in supportive care for cancer patients, they often develop such a serious complication of chemotherapy as febrile neutropenia. This disorder is the main cause of reduced treatment efficacy because of the lower doses of cytostatics or even withdrawal of myelosuppressive therapy in some cases. The mortality rate from infectious complications of febrile neutropenia currently reaches 10 %.

Presence of risk factors in combination with aggressive chemotherapy necessitates prevention of febrile neutropenia to reduce potential risks of complications. Synthetic granulocyte colony-stimulating factors can be used to address this issue.

Among patients with head and neck tumors, the most vulnerable population includes individuals receiving TPF or DCF regimen or chemoradiotherapy. Such patients require preventive administration of granulocyte colony-stimulating

factors. Patients with grade III–IV neutropenia require prevention of febrile neutropenia with pegylated forms of granulocyte colony-stimulating factors (such as empegfilgrastim). This will ensure optimal treatment outcomes.

Key words: head and neck cancer, hematologic toxicity, myelotoxicity, febrile neutropenia, granulocyte colony-stimulating factor, filgrastim, empegfilgrastim

For citation: Babicheva L.G., Podvyaznikov S.O. Prevention of neutropenia as an important factor in successful chemotherapy for head and neck cancer. *Opukholi golovy i shei* = Head and Neck Tumors 2021;11(3):72–82. DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-3-72-82.

Введение

Применение противоопухолевых препаратов часто сопровождается развитием нежелательных явлений. Среди них преобладают реакции, обусловленные поражением быстро обновляющихся (с высоким темпом пролиферации) клеток кроветворных и иммунокомпетентных органов, в первую очередь костного мозга.

Токсическое действие на гемопоэз — наиболее частый побочный эффект химиотерапии (ХТ). Воздействуя в основном на пролиферирующие клетки костного мозга, противоопухолевые препараты способны вызывать угнетение любого роста кроветворения. Наиболее выраженное миелосупрессивное действие оказывают алкилирующие вещества, антрациклиновые антибиотики, цитарабин, таксаны, производные мочевины и платины. Эти группы препаратов активно применяются практически при всех злокачественных новообразованиях, в том числе при опухолях головы и шеи, и составляют основу режимов TPF (DCF, доцетаксел, цисплатин и 5-фторурацил).

Несмотря на значительные успехи поддерживающего лечения при курации онкологических пациентов, зачастую у них возникает такое серьезное осложнение ХТ, как фебрильная нейтропения (ФН). Основным способом ее профилактики является применение препаратов класса гранулоцитарных колониестимулирующих факторов (Г-КСФ) на фоне миелосупрессивной терапии. Некоторые метаанализы продемонстрировали, что первичная профилактика ФН с использованием Г-КСФ (когда препараты вводятся сразу после завершения 1-го цикла ХТ) снижает риск развития данной патологии у пациентов с солидными новообразованиями не менее, чем на 50 %. Большинство российских и международных клинических и практических рекомендаций включают обязательное применение Г-КСФ в качестве первичной профилактики ФН, если риск ее возникновения превышает 20 %. Кроме того, если в анамнезе имеется эпизод ФН, при развитии афебрильной нейтропии после 2 последовательных случаев удлинения интервалов между циклами и/или двукратной редукции дозы на фоне адъювантной ХТ может проводиться вторичная профилактика ФН с использованием данных препаратов. Также Г-КСФ активно применяются в качестве лечебной опции у пациентов с уже развившейся ФН.

Важно отметить, что современные высокоэффективные схемы дозоинтенсивной ХТ невозможно применять без обязательного планового включения в них Г-КСФ.

Значение соблюдения запланированной дозоинтенсивности при опухолях головы и шеи

Одним из важнейших условий достижения оптимального эффекта лекарственного лечения является соблюдение режима ХТ. В это понятие входят адекватность дозы и способа введения противоопухолевого агента, последовательность применения химиопрепаратов, соблюдение сроков их введения и интервалов между циклами. Выполнение данных требований обуславливает поддержание так называемой интенсивной дозы препарата — дозы, введенной за определенный период времени лечения (с учетом общепринятых стандартов, мг/м² в нед, г/м² в нед).

У пациентов со злокачественными опухолями головы и шеи ХТ может применяться на любом этапе лечения, как в самостоятельном виде, так и в комбинации с лучевой терапией (ЛТ), что значительно увеличивает риск развития миелотоксических осложнений. Так, выявление неблагоприятных патоморфологических факторов в ходе исследования материала после хирургического вмешательства требует проведения адъювантного лечения. При этом многочисленные исследования показали, что добавление цисплатина к стандартной адъювантной ЛТ приводит к значительному улучшению отдаленных результатов лечения.

Лечение пациентов с местно-распространенным опухолевым процессом начинается с индукционной ХТ или конкурентной химиолучевой терапии (ХЛТ). И в том, и в другом случае базовыми химиопрепаратами являются таксаны и производные платины, обладающие высокой гематологической токсичностью (частота возникновения нейтропии может достигать 50 %). Для этой группы пациентов критически важным фактором является соблюдение интенсивной дозы данных препаратов.

Наглядно результаты терапии при соблюдении запланированной дозоинтенсивности продемонстрированы в исследовании RTOG-0129, в которое были включены 743 пациента. В этой работе оценивались

эффективность и безопасность комбинированного применения цисплатина с ускоренным фракционированием (AFX-C) при местно-распространенных опухолях головы и шеи (рак полости рта, ротоглотки или гортани III–IV стадии). Полученные результаты сравнивались с данными использования цисплатина со стандартным фракционированием (SFX). Применялись следующие режимы ЛТ: 70 Гр в 35 фракциях в течение 7 нед (SFX) или 72 Гр в 42 фракциях в течение 6 нед (AFX-C). Цисплатин назначали в дозе 100 мг/м² 1 раз в 3 нед: 1, 2 или 3 цикла. Согласно результатам исследования, у пациентов, получивших менее 2 курсов ХТ, отмечалось значимое снижение показателей общей выживаемости (рис. 1) [1].

Аналогичное влияние наблюдается и при других солидных и гематологических новообразованиях. В частности, в исследовании G. Bonadonna и соавт. было показано, что уменьшение интенсивной дозы химиопрепаратов менее чем на 85 % от запланированной дозы при адъювантной терапии рака молочной железы снижает показатели 10-летней общей выживаемости

в среднем на 20 %. У пациенток, получавших режим ХТ в дозах, которые были меньше запланированных на 65 %, эффект от ХТ был равен эффекту от плацебо (рис. 2) [2].

Риск возникновения и последствия фебрильной нейтропении

Смертность от инфекционных осложнений на фоне ФН в настоящее время составляет в среднем 10 %. Существует четкая взаимосвязь между степенью тяжести данной патологии и интенсивностью режима ХТ, в связи с чем различные лекарственные схемы подразделяются на схемы высокого (>20 %), промежуточного (10–20 %) и низкого (<10 %) риска ее развития.

Также значимыми факторами, влияющими на возникновение ФН, являются возраст пациента, коморбидность, предшествующие ХТ и ЛТ, проведение антибиотикопрофилактики, мукозит, тяжелое общее состояние, сердечно-сосудистые заболевания, анемия. Наличие факторов риска в сочетании с перспективой применения агрессивных режимов ХТ обуславливает важность

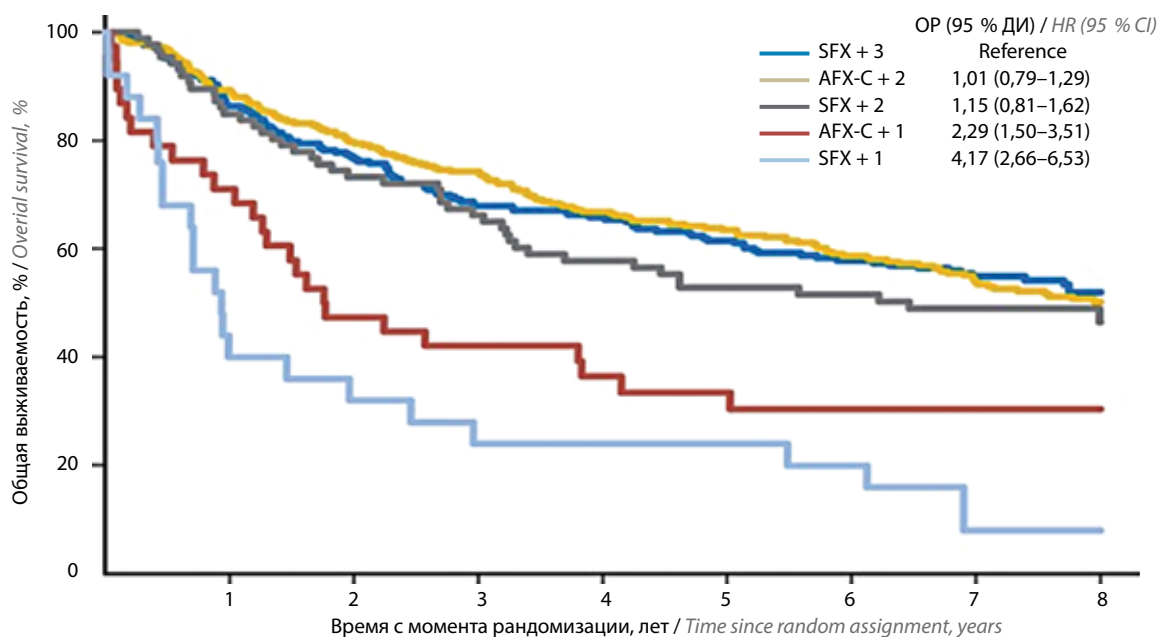


Рис. 1. Показатели общей выживаемости в различных группах лечения [1]. OP – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал; AFX-C + 1 – ускоренное фракционирование с повышением дозы + 1 цикл цисплатина; AFX-C + 2 – ускоренное фракционирование с повышением дозы + 2 цикла цисплатина; SFX + 1 – стандартное фракционирование + 1 цикл цисплатина; SFX + 2 – стандартное фракционирование + 2 цикла цисплатина; SFX + 3 – стандартное фракционирование + 3 цикла цисплатина

Fig. 1. Overall survival rates in different treatment groups [1]. HR – hazard ratio; CI – confidence interval; AFX-C+1 – accelerated fractionation with increased dose + 1 cycle of cisplatin; AFX-C+2 – accelerated fractionation with increased dose + 2 cycles of cisplatin; SFX+1 – standard fractionation + 1 cisplatin cycle; SFX+2 – standard fractionation + 2 cisplatin cycles; SFX+3 – standard fractionation + 3 cisplatin cycles;

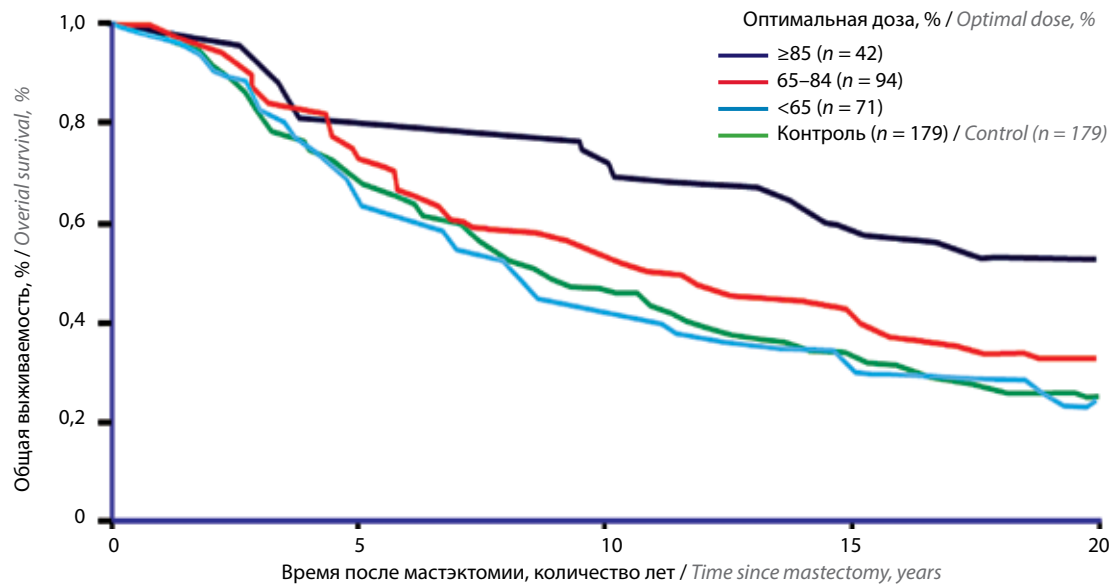


Рис. 2. Показатели общей выживаемости пациенток с раком молочной железы в зависимости от дозоинтенсивности лечения [2]

Fig. 2. Overall survival rates of patients with breast cancer depending on dose intensity [2]

первичной профилактики ФН для снижения потенциального риска осложнений.

Большинство российских и международных клинических и практических рекомендаций включают первичную профилактику ФН (использование Г-КСФ, если риск данного осложнения превышает 20 % во время проведения всех запланированных циклов). Если пациент проходит терапию с промежуточным риском ФН (10–20 %), на принятие решения о проведении профилактики влияют дополнительные факторы риска, в том числе возраст пациента, коморбидность, анамнестические данные и изменения в показателях крови (например, анемия). При наличии хотя бы одного из отягощающих факторов врач должен рассмотреть необходимость осуществления первичной профилактики ФН с использованием Г-КСФ.

Алгоритм принятия решений о первичной профилактике ФН с применением Г-КСФ представлен на рис. 3 [3].

Вторичная профилактика ФН проводится при развитии афебрильной нейтропении, после 2 последовательных эпизодов удлинения интервалов между циклами терапии и/или двукратной редукции дозы на фоне адъювантной ХТ, а также при развитии ФН на предшествующем курсе ХТ.

Необходимо отметить, что применение Г-КСФ сразу после ХТ (в первые 24 ч) или на ее фоне может привести к выраженной цитопении. Поэтому необходимо начинать использовать эти препараты не ранее, чем через 24 ч после цикла ХТ, и заканчивать их применение не позднее, чем за 48 ч до начала следующего цикла. Введение Г-КСФ рекомендуется продолжать

до достижения необходимого стабильного показателя абсолютного числа нейтрофилов (АЧН), который не должен превышать $10,0 \times 10^9/\text{л}$. Цикл ХТ рекомендуется начинать в том случае, если число нейтрофилов составляет не менее 1500 кл/мкл.

Большинство профессиональных онкологических сообществ рекомендуют применять следующие Г-КСФ:

- филграстим — в дозе 5 мг/кг массы тела подкожно или внутривенно 1 раз в сут;
- пэгфилграстим — в фиксированной дозе (6 мг) подкожно однократно;
- эмпэгфилграстим — в фиксированной дозе (7,5 мг) подкожно однократно;
- ленограстим — в дозе 150 мкг/м² или 5 мг/кг массы тела подкожно или внутривенно 1 раз в сут.

Сравнение использования коротких и пролонгированных форм препаратов класса гранулоцитарных колониестимулирующих факторов для профилактики фебрильной нейтропении

На сегодняшний день клиницисты используют 2 формы Г-КСФ: короткого (филграстим, ленограстим) и пролонгированного действия (пегилированные формы: эмпэгфилграстим, пэгфилграстим, липэгфилграстим). Основным отличием пегилированных форм Г-КСФ является механизм их выведения. Клиренс осуществляется нейтрофилами и является саморегулируемым. Иными словами, концентрация пролонгированной формы Г-КСФ в сыворотке быстро снижается с началом восстановления числа нейтрофилов.

Риск ФН $\geq 20\%$ / FN risk $\geq 20\%$

Риск ФН 10–20 % / FN risk 10–20 %

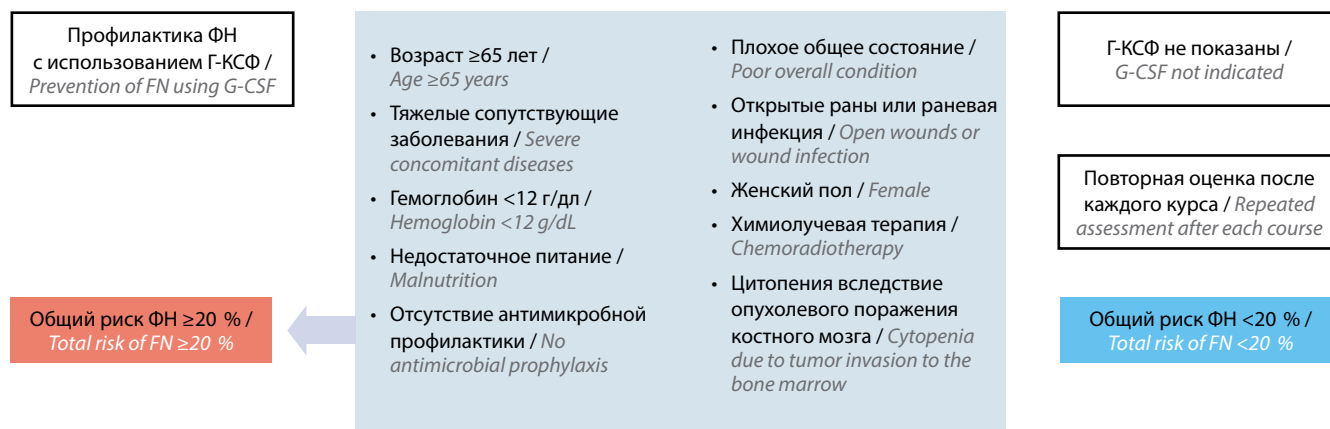
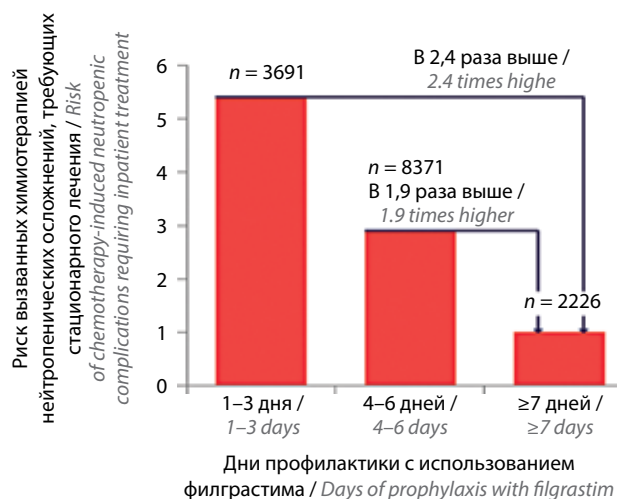
Риск ФН $\leq 10\%$ / FN risk $\leq 10\%$ 

Рис. 3. Алгоритм принятия решения о первичной профилактике ФН с использованием Г-КСФ [3]. Г-КСФ — препараты класса гранулоцитарных колониестимулирующих факторов; ФН — фебрильная нейтропения

Fig. 3. Algorithm of decision-making on primary prevention of FN using G-CSF [3]. G-CSF — granulocyte colony-stimulating factors; FN — febrile neutropenia



Смертность на фоне осложнений нейтропении, % / Mortality due to complications of neutropenia, %



Рис. 4. Снижение эффективности филграстима при укорочении курса его приема (менее 7 дней) [4]

Fig. 4. Reduced efficacy of filgrastim due to a shorter course (less than 7 days) [8]

Исходя из этой особенности, пролонгированные формы Г-КСФ вводятся однократно в течение 1 цикла ХТ, через 24 ч после последнего введения цитостатиков или через 3–4 дня после окончания ХТ. Между дозой данных препаратов и началом следующего цикла ХТ должно быть минимум 11 дней.

В отличие от пегилированной формы Г-КСФ короткого действия филграстим вводится ежедневно в течение не менее 7 дней или до достижения АЧН $> 10 \times 10^9/\text{л}$. К сожалению, в рутинной клинической практике этот

препарат обычно используют менее 7 дней, что отражается на его эффективности. Так, в исследовании D. Weycker и соавт. было показано, что сокращение курса использования филграстима до 1–3 дней вместо 7 и более дней в 2,4 раза (95 % ДИ 1,6–3,4) увеличивает частоту нейтропенических осложнений, требующих госпитализации, а сокращение до 4–6 дней — в 1,9 раза (95 % ДИ 1,3–2,8) (рис. 4) [4].

Сравнение филграстима и пэгфилграстима, проведенное P. Cornes и соавт. в ходе крупнейшего мета-анализа, включавшего 28 нерандомизированных и 17 рандомизированных исследований, показало, что филграстим может быть также эффективен, как и пэгфилграстим, но только при условии его использования более 7 дней. В клинической практике это условие не выполняется в 50 % случаев [5].

Отечественный эмпэгфилграстим

В 2015 г. было проведено регистрационное исследование III фазы, в ходе которого оценивались эффективность и безопасность применения эмпэгфилграстима (Экстимия®) у пациентов с РМЖ. Было продемонстрировано, что этот препарат превосходит по эффективности короткодействующий Г-КСФ филграстим: снижает риск развития нейтропении на 33 %, а частоту развития нейтропении III–IV степени — на 44 % по сравнению с ним [6].

В 2019 г. были опубликованы результаты крупнейшего метаанализа, в который были включены 73 рандомизированных клинических исследования эффективности и безопасности всех существующих на сегодняшний день препаратов Г-КСФ. Результаты анализа данных более 15 тыс. пациентов показали, что пегилированные или пролонгированные формы филграстима с большей частотой предупреждают развитие

ФН. В ходе метаанализа было выявлено, что отечественный эмпагфилграстим входит в тройку лучших препаратов, использующихся для профилактики тяжелых форм нейтропении [7].

В настоящее время проводятся многоцентровые проспективные и амбиспективные наблюдательные пострегистрационные исследования безопасности и эффективности применения препарата Экстимия® у пациентов с солидными (NCT04811443 и NCT04905329) и лимфопролиферативными заболеваниями, получающих цитотоксическую терапию. Предварительный анализ исследования онкогематологической популяции (40 пациентов) на момент 1-го среза данных показал полное отсутствие случаев ФН. Нежелательные явления были зарегистрированы у 2 (5 %) из 40 пациентов: у 1 — «разлитые» боли 1-й степени тяжести и у 1 — оссалгия 2-й степени тяжести [8].

Влияние использования препаратов класса гранулоцитарных колониестимулирующих факторов на отдаленные результаты лечения злокачественных новообразований

Согласно результатам крупных международных метаанализов, применение Г-КСФ при различных злокачественных опухолях достоверно увеличивает показатели общей выживаемости и снижает смертность. Метаанализ, выполненный в 2013 г., в который включены данные 61 исследования и 10 тыс. пациентов (медиана наблюдения 2 года), зафиксировал увеличение общей выживаемости на 14 % [9]. Другой метаанализ (проведенный в 2007 г.), включавший 17 рандомизированных исследований и почти 3,5 тыс. пациентов с солидными опухолями и лимфопролиферативными заболеваниями, показал, что применение Г-КСФ снижает риск ранней смерти и смерти от инфекционных осложнений на 40 и 45 % соответственно (рис. 5) [10–23].

Профилактика мукозита с помощью препаратов класса гранулоцитарных колониестимулирующих факторов у пациентов с опухолями головы и шеи

Опосредованный вклад первичной профилактики Г-КСФ на эффективность основной противоопухолевой терапии был продемонстрирован в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании B.S. Yungro и соавт., целью которого было оценить способность Г-КСФ уменьшать частоту и клинические проявления мукозита во время послеоперационной ЛТ (суммарная очаговая доза 63 Гр; 1,8 Гр/сут) при плоскоклеточном раке головы и шеи II–IV стадии. Первичной конечной точкой работы стала необходимость чрескожной эндоскопической гастростомии. В группы плацебо и Г-КСФ был включен 41 пациент: средний возраст — 59 и 54 года; pT4 — 16 и 23 %; pN2/3 — 68 и 59 %; стадия IV — 79 и 68 % случаев соответственно. В результате терапии

у больных в группе Г-КСФ не было проведено ни одной чрескожной эндоскопической гастростомии (0 против 14 % в группе плацебо; $p = 0,2$). Также отмечена тенденция к снижению частоты возникновения мукозита и степени его тяжести ($p = 0,13$) и меньшая средняя продолжительность ЛТ ($48,4 \pm 4,32$ дня против $51,6 \pm 1,84$ дня, $p = 0,005$). Показатели общей выживаемости были значимо выше в группе Г-КСФ (отношение рисков 0,37; $p = 0,037$) (рис. 6) [24].

Таким образом, применение Г-КСФ во время ЛТ приводит к значительному сокращению продолжительности лечения, уменьшению частоты возникновения мукозита и степени его тяжести, что отразилось на показателях общей выживаемости [24].

Данные реальной клинической практики

К сожалению, реальная клиническая практика отличается от условий, в которых проводятся клинические исследования. Частота проведения профилактики ФН с использованием Г-КСФ в группе пациентов, которым она показана, довольно низкая. Так, в работе P. Gawade и соавт. была проанализирована база данных страховых компаний США, насчитывающая 22 868 пациентов с различными опухолями. Из них 36,8 % больных получили ХТ с высоким риском развития ФН, а 63,2 % — ХТ с промежуточным риском ее возникновения. Было выявлено, что примерно 24 % американских пациентов с высоким риском ФН не получают Г-КСФ в реальной клинической практике (рис. 7) [25].

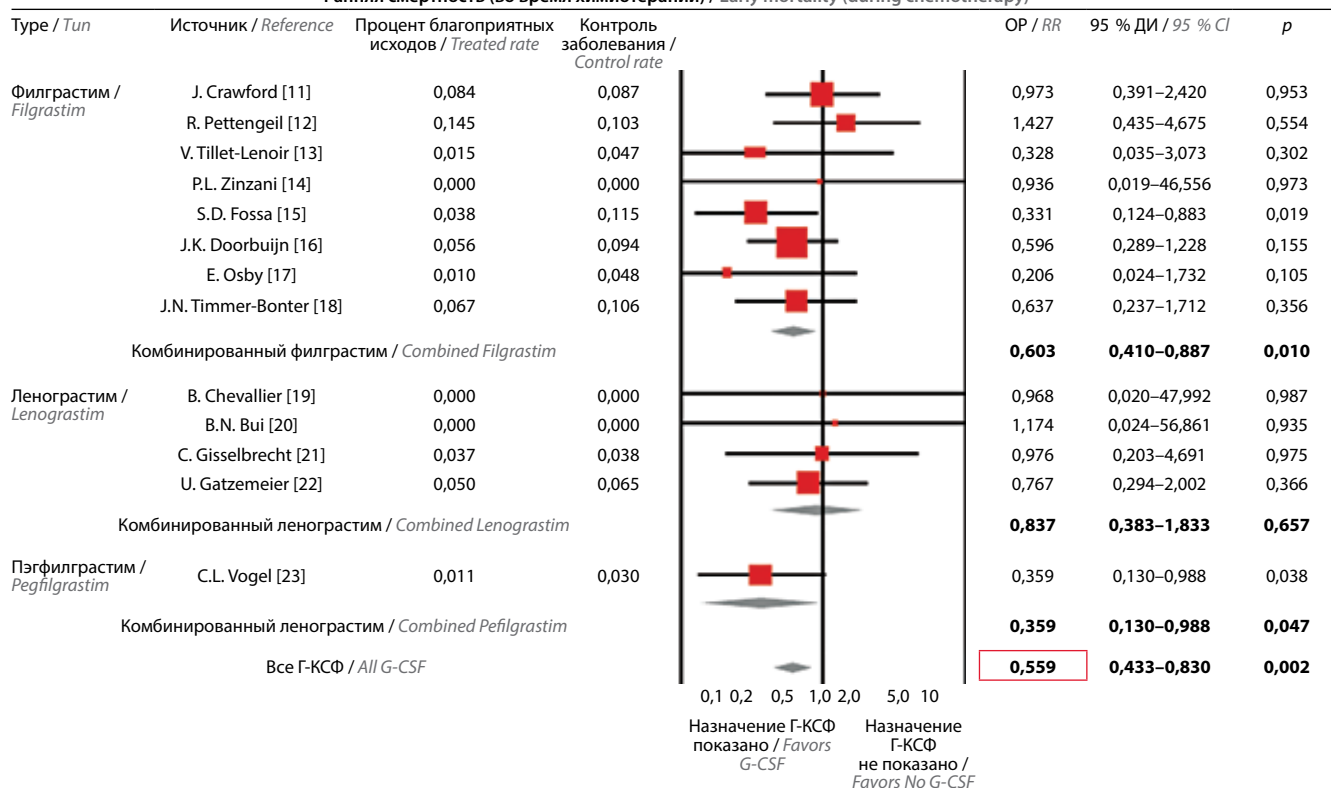
В 2020 г. Российское общество клинической онкологии (RUSSCO) инициировало опрос, в котором приняли участие 64 онколога. По результатам анализа ответов, 41 % врачей перед началом ХТ не проводят оценку риска развития нейтропении, 42 % часто сталкиваются с дозолимитирующей нейтропенией. К сожалению, 41 % респондентов предпочитают модифицировать режим ХТ вместо того, чтобы использовать Г-КСФ в профилактических целях. Очевидно наличие определенных стереотипов в принятии решений о проведении профилактики ФН с использованием Г-КСФ среди онкологов и химиотерапевтов.

Режимы химиотерапии, требующие профилактического назначения препаратов класса гранулоцитарных колониестимулирующих факторов у пациентов с опухолями головы и шеи

У пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи, получающих таксаны и производные платины в составе режимов TPF или DCF, необходимо проводить первичную профилактику ФН. Эти комбинации входят в категорию высокого риска развития ФН, который превышает 20 %.

Первичная профилактика ФН с использованием Г-КСФ при терапии TPF или DCF включена как в зарубежные,

Ранняя смертность (во время химиотерапии) / Early mortality (during chemotherapy)



Смерть от инфекционных осложнений / Death due to infectious complications

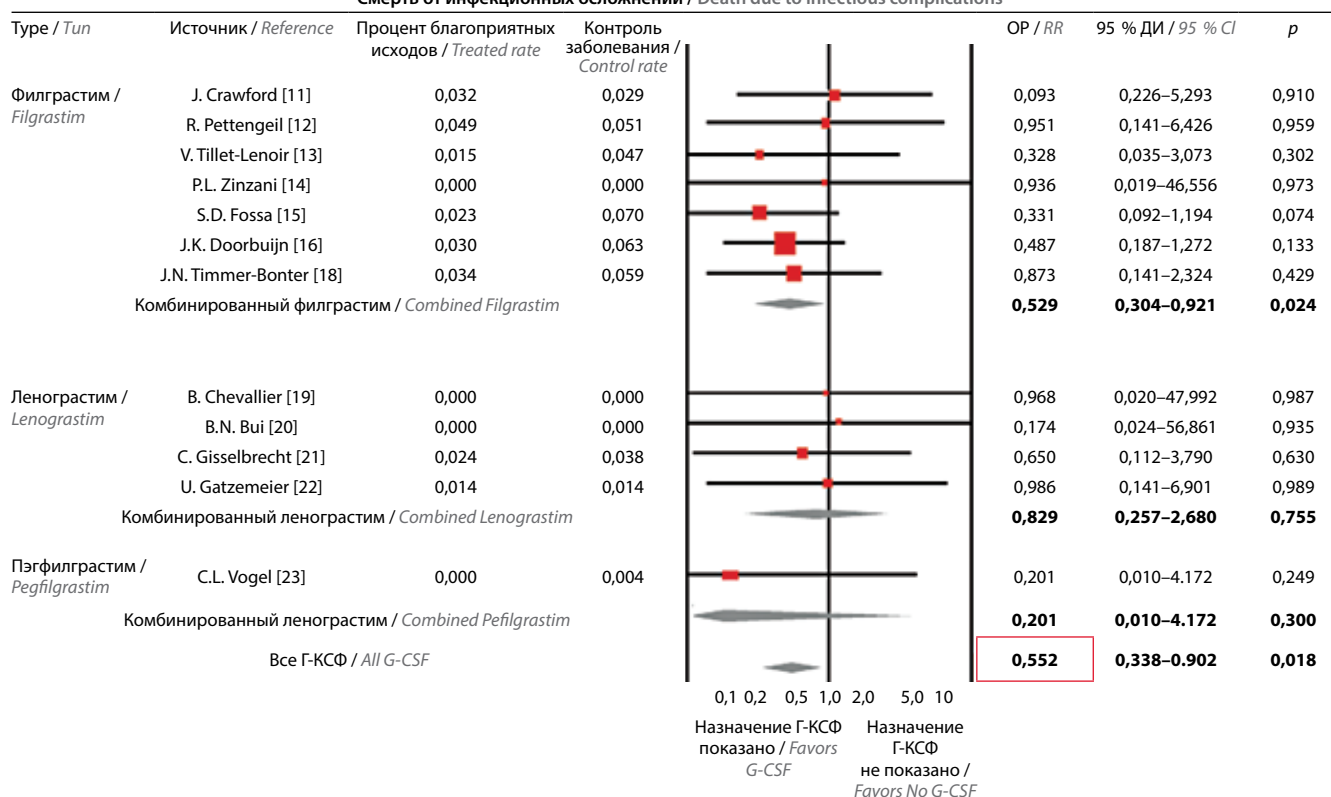


Рис. 5. Показатели ранней смертности и смертности от инфекционных осложнений у пациентов с солидными опухолями и лимфопролиферативными заболеваниями при приеме препаратов класса гранулоцитарных колониестимулирующих факторов [10]. ДИ — доверительный интервал; ОР — относительный риск; Г-КСФ — препараты класса гранулоцитарных колониестимулирующих факторов

Fig. 5. Early mortality and mortality due to infectious complications in patients with solid tumors and lymphoproliferative disorders receiving granulocyte colony-stimulating factor [10]. CI — confidence interval; RR — risk ratio; G-CSF — granulocyte colony-stimulating factors

так и в отечественные клинические рекомендации [3]. В клинических рекомендациях RUSSCO предпочтительным вариантом такой профилактики является использование эмпэгфилграстима.

Время применения ПЭГ-Г-КСФ на фоне режима DCF при опухолях головы и шеи

При местно-распространенных опухолях головы и шеи применяется индукционная ХТ доцетакселом,

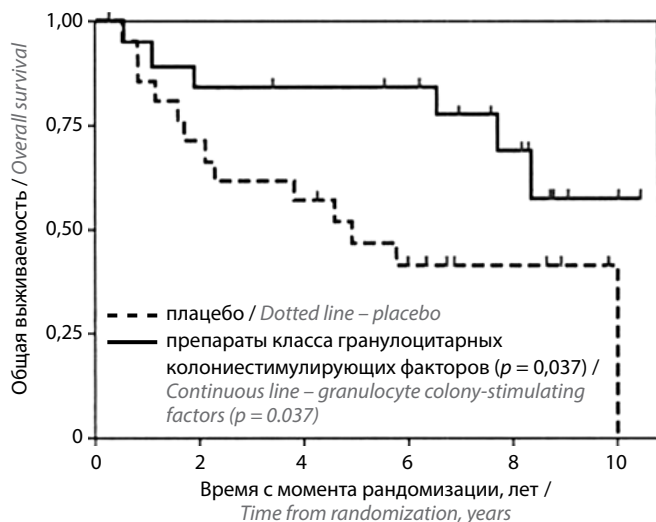


Рис. 6. Показатели общей выживаемости в группах препаратов класса гранулоцитарных колониестимулирующих факторов и плацебо [24]. Г-КСФ — препараты класса гранулоцитарных колониестимулирующих факторов

Fig. 6. Overall survival in patients receiving granulocyte colony-stimulating factors and placebo [24]. G-CSF — granulocyte colony-stimulating factors

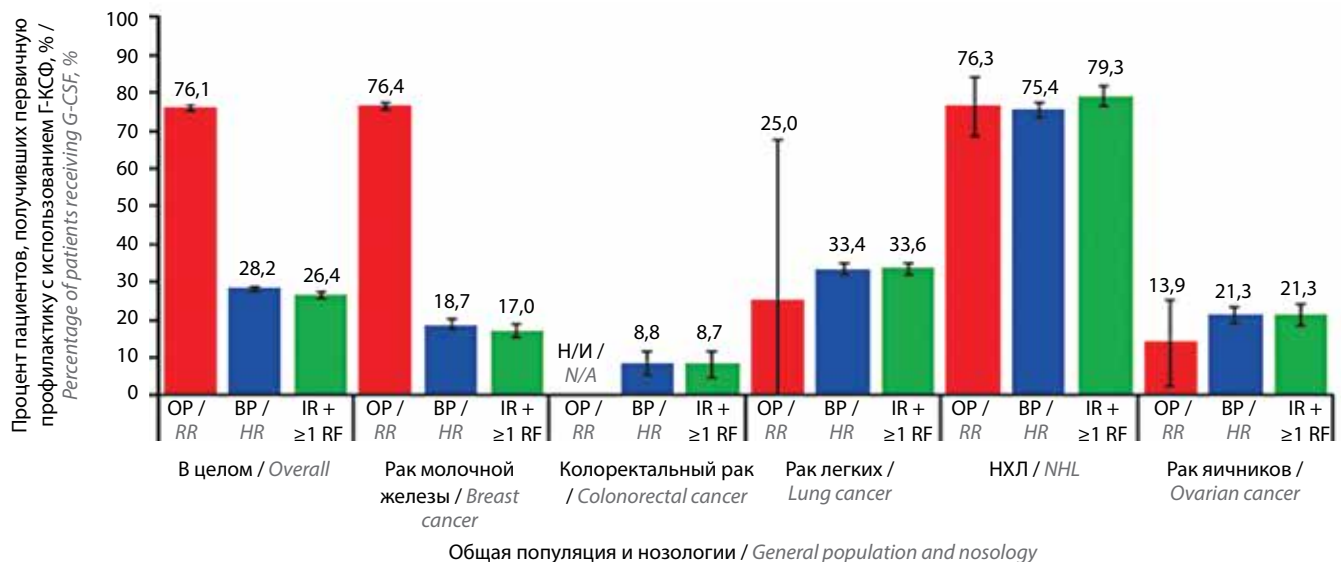


Рис. 7. Частота использования препаратов класса гранулоцитарных колониестимулирующих факторов в реальной клинической практике [25]. НХЛ — неходжкинская лимфома; Н/И — неизвестно; BP — высокий риск; ПР — промежуточный риск; ФР — фактор риска; Г-КСФ — препараты класса гранулоцитарных колониестимулирующих факторов

Fig. 7. Frequency of administration of granulocyte colony-stimulating factor in routine clinical practice [6]. NHL — non-Hodgkin lymphoma; RR — risk ratio; HR — high risk; IR — intermediate risk; RF — risk factor; N/A — unknown; G-CSF — granulocyte colony-stimulating factors

цисплатином и 5-фторурацилом (DCF), которая связана с высоким риском развития ФН. В этом случае важен вопрос оптимального времени введения Г-КСФ.

В. Linot и соавт. провели ретроспективное исследование и сравнили эффективность и безопасность применения Г-КСФ на 3-й день цикла ХТ (ранняя стимуляция Г-КСФ) с введением как короткодействующих, так и пролонгированных Г-КСФ по окончании ХТ в соответствии с действующими рекомендациями, т.е. на 7-й день после окончания инфузии 5-фторурацила.

С 01 января 2003 г. по 01 декабря 2010 г. в исследовании участвовали 70 пациентов. На 7-й день пэгфилграстим получали 36 (51,4 %) больных. 28 (40 %) пациентов начали профилактику ФН с использованием Г-КСФ во время ХТ: из них 12 (17,1 %) ежедневно получали филграстим и 16 (22,9 %) — пэгфилграстим на 3-й день однократно. Частота общего ответа составила 89,6 %. Зарегистрированы 3 (4,3 %) ранние смерти из-за инфекционных осложнений. Трехлетняя общая выживаемость составила 72,8 %, частота развития ФН — 14,3 %. Цикл ХТ был задержан в 12,9 % случаев. В группе позднего назначения пэгфилграстима (на 7-й день) показатели частоты возникновения нейтропении III–IV степени тяжести, ФН и задержки цикла терапии были значимо выше, чем в группе раннего назначения Г-КСФ. Авторы сделали вывод, что раннее введение Г-КСФ безопасно и, по-видимому, более эффективно, чем на 7-й день цикла ХТ [26].

Лечение фебрильной нейтропении

В качестве терапевтической опции абсолютными показаниями к применению Г-КСФ служат снижение

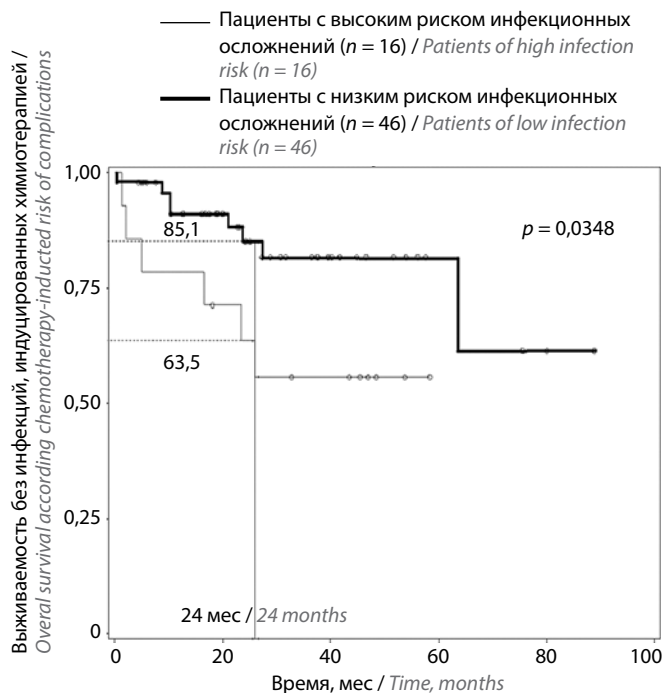


Рис. 8. Показатели общей выживаемости у пациентов с опухолями головы и шеи с высоким и низким риском фебрильной нейтропении [26]
Fig. 8. Overall survival in patients with head and neck tumors with high or low risk of febrile neutropenia [26]

нейтрофилов (<500 кл/мкл) и/или развитие ФН независимо от глубины подавления количества нейтрофилов. Эти препараты являются неотъемлемой частью лечения данной патологии наряду с эмпирической

антибактериальной терапией. Алгоритм применения Г-КСФ при развившейся ФН представлен на рис. 9.

При развитии ФН у пациентов, которым проводилась профилактика данной патологии с использованием Г-КСФ короткого действия, необходимо продолжить введение этих препаратов, в отличие от пациентов, которым с профилактической целью назначались Г-КСФ пролонгированной формы.

Пациентам, которые не получали в профилактическом режиме Г-КСФ, рекомендовано их назначение с лечебной целью при доказанной инфекции или наличии дополнительных факторов риска, включающих возраст старше 65 лет, глубокую нейтропению ($АЧН <0,1 \times 10^9/л$), ожидаемую длительную нейтропению (более 10 дней) и эпизоды тяжелых инфекций в анамнезе.

Заключение

Для пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи, получающих полихимиотерапию по схеме TPF или DCF (с включением доцетаксела и цисплатина), необходима первичная профилактика ФН, поскольку при проведении такой терапии риск развития данной патологии превышает 20 %, а снижение относительной дозоинтенсивности лечения значительно уменьшает эффективность основной терапии, в том числе негативно сказывается на показателях выживаемости. Наиболее эффективным методом профилактики ФН с точки зрения безопасности и достижения оптимальных результатов лечения является применение пролонгированных форм Г-КСФ (эмпэгфилграстима).

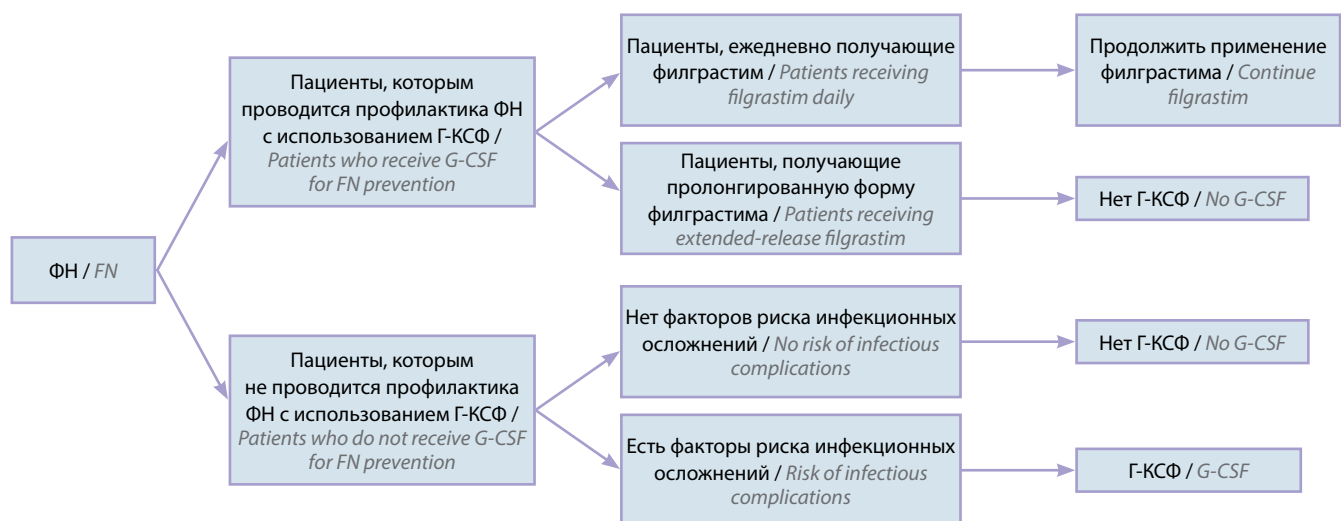


Рис. 9. Алгоритм терапии фебрильной нейтропении. ФН — фебрильная нейтропения; Г-КСФ — препараты класса гранулоцитарных колониестимулирующих факторов

Fig. 9. Treatment algorithm for febrile neutropenia. FN — febrile neutropenia; G-CSF — granulocyte colony-stimulating factors

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

1. Nguyen-Tan P.F., Zhang Q., Ang K.K. et al. Randomized phase III trial to test accelerated versus standard fractionation in combination with concurrent cisplatin for head and neck carcinomas in the Radiation Therapy Oncology Group 0129 trial: long-term report of efficacy and toxicity. *J Clin Oncol* 2014;32(34):3858–66. DOI: 10.1200/JCO.2014.55.3925.
2. Bonadonna G., Moliterni A., Zambetti M. et al. 30 years' follow up of randomized study of adjuvant CMF in operable breast cancer: cohort study. *BMJ* 2005;330:217–20. DOI: 10.1136/bmj.38314.622095.8F.
3. Сакаева Д.Д., Курмуков И.А., Орлова Р.В., Шабаетва М.М. Практические рекомендации по диагностике и лечению фебрильной нейтропении. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2 2020;10(39). Доступно по: <https://www.rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2020/2020-39.pdf>. [Sakaeva D.D., Kurmukov I.A., Orlova R.V., Shabaeva M.M. Practical recommendations for the diagnosis and treatment of febrile neutropenia. *Zlokachestvenny'e opukholi: Prakticheskie rekomendaczii* = Malignant tumors: Practical Recommendations of RUSSCO #3s2 2020;10(39). (In Russ.)]. Available at: <https://www.rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2020/2020-39.pdf>. DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-39/.
4. Weycker D., Barron R., Edelsberg J. et al. Risk and consequences of chemotherapy-induced neutropenic complications in patients receiving daily filgrastim: the importance of duration of prophylaxis. *BMC Health Serv Res* 2014;14:189. DOI: 10.1186/1472-6963-14-189.
5. Cornes P., Gascon P., Chan S. et al. Systematic review and meta-analysis of short-versus long-acting granulocyte colony-stimulating factors for reduction of chemotherapy-induced febrile neutropenia *Adv Ther* 2018;35(11):1816–29. DOI: 10.1007/s12325-018-0798-6.
6. Криворотко П.В., Бурдаева О.Н., Ничаева М.Н. и др. Эффективность и безопасность препарата Экстимия® (эмпэгфилграстим) у пациентов с диагнозом «рак молочной железы», получающих миелосупрессивную химиотерапию: результаты двойного слепого сравнительного клинического исследования III фазы. Современная онкология 2015;17(2):45–52. [Krivorotko P.V., Burdaeva O.N., Nechaeva M.N. et al. Efficacy and safety of Extimia® (empegfilgrastim): results of a double-blind controlled phase III study in patients with diagnosis “breast cancer” receiving myelosuppressive chemotherapy. *Sovremennaya onkologiya* = Modern Oncology 2015;17(2):45–52. (In Russ.)].
7. Wang Y., Chen L., Liu F. et al. Efficacy and tolerability of granulocyte colony-stimulating factors in cancer patients after chemotherapy: a systematic review and Bayesian network meta-analysis. *Sci Rep* 2019;9(1):15374. DOI: 10.1038/s41598-019-51982-4.
8. Нестерова Е.С., Клиточенко Т.Ю., Глонина Н.Н. и др. Промежуточные результаты многоцентрового ретроспективно-проспективного наблюдательного пострегистрационного исследования безопасности и эффективности применения препарата Экстимия ЗАО «Биокад» у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, получающих цитотоксическую терапию. Современная онкология 2020;22(4):77–84. [Nesterova E.S., Klitochenko T.Yu., Glonina N.N. et al. Interim results of a multicenter retrospective-prospective observational post-registration study of the safety and efficacy of the drug Extimia CJSC “BIOCAD” in patients with lymphoproliferative diseases receiving cytotoxic therapy. *Sovremennaya onkologiya* = Modern Oncology 2020;22(4):77–84. (In Russ.)]. DOI: 10.26442.18151434.2020.4.200492.
9. Lyman G.H., Dale D.C., Culakova E. et al. The impact of the granulocyte colony-stimulating factor on chemotherapy dose intensity and cancer survival: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Oncol* 2013;24(10):2475–84. DOI: 10.1093/annonc/mdt226.
10. Kuderer N.M., Dale D.C., Crawford J., Lyman G.H. Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: a systematic review. *J Clin Oncol* 2007;25(21):3158–67. DOI: 10.1200/JCO.2006.08.8823.
11. Crawford J., Ozer H., Stoller R. et al. Reduction by granulocyte colony-stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1991;325:164–70. DOI: 10.1056/NEJM199107183250305.
12. Pettengell R., Gurney H., Radford J.A. et al. Granulocyte colony-stimulating factor to prevent dose-limiting neutropenia in non-Hodgkin's lymphoma: a randomized controlled trial. *Blood* 1992;80(6):1430–6.
13. Trillet-Lenoir V., Green J., Manegold C. et al. Recombinant granulocyte colony stimulating factor reduces the infectious complications of cytotoxic chemotherapy. *Eur J Cancer* 1993;29A(3):319–24. DOI: 10.1016/0959-8049(93)90376-q.
14. Zinzani P.L., Pavone E., Storti S. et al. Randomized trial with or without granulocyte colony-stimulating factor as adjunct to induction VNCOP-B treatment of elderly high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1997;89(11):3974–9.
15. Fossa S.D., Kaye S.B., Mead G.M. et al. Filgrastim during combination chemotherapy of patients with poor-prognosis metastatic germ cell malignancy: European Organization for Research and Treatment of Cancer, Genito-Urinary Group, and the Medical Research Council Testicular Cancer Working Party, Cambridge, United Kingdom. *J Clin Oncol* 1998;16(2):716–24. DOI: 10.1200/JCO.1998.16.2.716.
16. Doorduijn J.K., van der Holt B., van Imhoff G.W. et al. CHOP compared with CHOP plus granulocyte colony-stimulating factor in elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2003;21(16):3041–50. DOI: 10.1200/JCO.2003.01.076.
17. Osby E., Hagberg H., Kvaloy S. et al. CHOP is superior to CNOP in elderly patients with aggressive lymphoma while outcome is unaffected by filgrastim treatment: results of a Nordic Lymphoma Group randomized trial. *Blood* 2003;101(10):3840–8. DOI: 10.1182/blood-2002-10-3238.
18. Timmer-Bonte J.N., de Boo T.M., Smit H.J. et al. Prevention of chemotherapy-induced febrile neutropenia by prophylactic antibiotics plus or minus granulocyte colony-stimulating factor in small-cell lung cancer: A Dutch randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2005;23(31):7974–84. DOI: 10.1200/JCO.2004.00.7955.
19. Chevallier B., Chollet P., Merrouche Y. et al. Lenograstim prevents morbidity from intensive induction chemotherapy in the treatment of inflammatory breast cancer. *J Clin Oncol* 1995;13(7):1564–71. DOI: 10.1200/jco.1995.13.7.1564.
20. Bui B.N., Chevallier B., Chevreau C. et al. Efficacy of lenograstim on hematologic tolerance to MAID chemotherapy in patients with advanced soft tissue sarcoma and consequences on treatment dose-intensity. *J Clin Oncol* 1995;13(10):2629–36. DOI: 10.1200/JCO.1995.13.10.2629.
21. Gisselbrecht C., Haioun C., Lepage E. et al. Placebo-controlled phase III study of lenograstim (glycosylated recombinant human granulocyte colony-stimulating factor) in aggressive nonHodgkin's lymphoma: factors influencing chemotherapy administration — Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *Leuk Lymphoma* 1997;25(3–4):289–300. DOI: 10.3109/10428199709114168.

22. Gatzemeier U., Kleisbauer J.P., Drings P. et al. Lenograstim as support for ACE chemotherapy of small-cell lung cancer: a phase III, multicenter, randomized study. *Am J Clin Oncol* 2000;23(4):393–400.
23. Vogel C.L., Wojtukiewicz M.Z., Carroll R.R. et al. First and subsequent cycle use of pegfilgrastim prevents febrile neutropenia in patients with breast cancer: a multicenter, double-blind, placebo-controlled phase III study. *J Clin Oncol* 2005;23(6):1178–84. DOI: 10.1200/JCO.2005.09.102.
24. Su Y.B., Vickers A.J., Zelefsky M.J. et al. Double-blind, placebo-controlled, randomized trial of granulocyte colony stimulating factor during postoperative radiotherapy for squamous head and neck cancer. Available at: <https://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.487.9730&rep=rep1&type=pdf>.
25. Gawade P., Li S., Henry D. et al. Patterns of granulocyte colony-stimulating factor prophylaxis in patients with cancer receiving myelosuppressive chemotherapy. *Support Care Cancer* 2020;28(9):4413–24. DOI: 10.1007/s00520-020-05295-2.
26. Linot B., Augereau P., Breheret R., Laccourreye L., Capitain O. Efficacy and safety of early G-CSF administration in patients with head and neck cancer treated by docetaxel-cisplatin and 5-fluorouracil (DCF protocol): a retrospective study. *Support Care Cancer* 2014;22(10):2831–7. DOI: 10.1007/s00520-014-2270-8.

Вклад авторов

Л.Г. Бабичева: разработка концепции исследования, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;

С.О. Подвязников: научное обоснование, научная консультация, научное редактирование.

Authors' contributions

L.G. Babicheva: developing of study concept, reviewing of publications on the the article's theme, article writing;

S.O. Podvyaznikov: scientific justification, scientific consultation, scientific editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Л.Г. Бабичева / L.G. Babicheva: <https://orcid.org/0000-0001-8290-5564>

С.О. Подвязников / S.O. Podvyaznikov: <https://orcid.org/000-1341-0765>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 09.09.2021. **Принята к публикации:** 06.10.2021.

Article submitted: 09.09.2021. **Accepted for publication:** 06.10.2021.

DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-3-83-93



Пародонтопатогенная микрофлора как фактор риска развития плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта

А.Э. Казимов¹, З.В. Григорьевская¹, М.А. Кропотов¹, Н.С. Багирова¹, И.Н. Петухова¹, И.В. Терещенко¹, М.Б. Пак²

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

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

Контакты: Александр Эркинович Казимов mr.kazimov@yandex.ru

Введение. Сегодня активно обсуждается ассоциативная роль бактериального фактора в развитии как первичных злокачественных опухолей слизистой оболочки полости рта, так и рецидивов. В опубликованной нами ранее статье уже были описаны возможные механизмы действия пародонтопатогенной микрофлоры и ее связь с развитием плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта через пролиферацию клеток, внутриклеточное накопление патогена, репликацию ДНК и влияние на сигнальные пути МАРК (митоген-активируемой протеинкиназы).

Цель исследования – проанализировать влияние инфекционных агентов (пародонтопатогенов) на развитие основного заболевания и рецидивов у больных плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта, а также оценить информативность культурального метода исследования и амплификации ДНК пародонтопатогенной микрофлоры.

Материалы и методы. Проведены культуральное исследование и определение ДНК пародонтопатогенов в опухолевой ткани методом полимеразной цепной реакции у 35 больных раком слизистой оболочки полости рта стадии Т3–4. Исследованы 5 образцов опухолевой ткани из ранее заготовленных парафиновых блоков и 30 свежезамороженных биоматериалов от первичных ($n = 15$) и повторных ($n = 15$) больных.

Результаты. Анализ результатов исследований показал, что в случае выявления возможных этиологических агентов и предикторов плоскоклеточного рака (*Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* и *Treponema denticola*) метод ДНК-амплификации является более чувствительным, чем культуральный ($p < 0,001$). Так, *Tannerella forsythia* и *Treponema denticola* выделены только с помощью полимеразной цепной реакции, в то время как в ходе культурального исследования они обнаружены не были. Однако при диагностике *Prevotella intermedia* традиционный культуральный метод оказался более результативным. У первичных пациентов при ассоциации всех изучаемых пародонтопатогенов с *Treponema denticola* (метод определения ДНК) рецидивы отмечены в 3–100 % случаев в зависимости от сочетания с другими анаэробами, а у повторных больных – в 66,6 %.

Заключение. Сочетание культурального метода и метода полимеразной цепной реакции при исследовании пародонтопатогенной микрофлоры показало высокую эффективность в выявлении возможных предикторов плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта и в предупреждении развития хронических инфекционных заболеваний пародонта.

Ключевые слова: пародонтопатогены, плоскоклеточный рак, *Prevotella* spp., *Fusobacterium* spp., *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*, *Porphyromonas gingivalis*

Для цитирования: Казимов А.Э., Григорьевская З.В., Кропотов М.А. и др. Пародонтопатогенная микрофлора как фактор риска развития плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта. Опухоли головы и шеи 2021;11(3):83–93. DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-3-83-93.

Periodontal pathogens as a risk factor for oral squamous cell carcinoma

A.E. Kasimov¹, Z.V. Grigorievskaya¹, M.A. Kropotov¹, N.S. Bagirova¹, I.N. Petukhova¹, I.V. Tereshchenko¹, M.B. Pak²

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

²Lapino Clinical Hospital, 111 1st Uspenskoe Hwy, Lapino Village Odintsovsky Dist., Moscow region, Russia

Contacts: Alexander Erkinovich Kazimov mr.kazimov@yandex.ru

Introduction. The associative role of the bacterial factor in the development of both primary malignant tumors of the oral mucosa and relapses is being actively discussed today. In the article published earlier, we have already described the possible mechanisms of action of periodontopathogenic microflora and its connection with the development of squamous cell carcinoma of the oral mucosa through cell proliferation, intracellular accumulation of pathogen, DNA replication and affect the signaling pathways of MARK (mitogen-activated protein kinase).

Objective – to analyze the impact of periodontal pathogens on the risk of oral squamous cell carcinoma and its recurrence, as well as to evaluate the role of polymerase chain reaction and bacterial culture in the diagnosis of squamous cell carcinoma.

Materials and methods. This study included 35 patients with stage T3–4 squamous cell carcinoma, whose tumor tissue samples were tested for periodontal pathogens using culture and PCR. We analyzed 5 paraffin-embedded and 30 frozen tissue blocks from newly diagnosed ($n = 15$) and re-treatment ($n = 15$) patients.

Results. We found that PCR was more sensitive than culture for the detection of possible etiological agents and predictors of squamous cell carcinoma (including *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, and *Treponema denticola*) ($p < 0.001$). For example, *Tannerella forsythia* and *Treponema denticola* were detected only using PCR, whereas all cultures were negative. However, conventional culture proved to be more effective than PCR for the detection of *Prevotella intermedia*. Between 3 % and 100 % of newly diagnosed patients tested positive for *Treponema denticola* and some other periodontal pathogens (PCR) developed relapses, whereas among re-treatment patients, this proportion was 66.6 %.

Conclusion. The combination of the culture method and the polymerase chain reaction method in the study of periodontopathogenic microflora has shown high efficiency in identifying possible predictors of squamous cell carcinoma of the oral mucosa and in preventing the development of chronic infectious periodontal diseases.

Key words: periodontal pathogens, squamous cell carcinoma, *Prevotella* spp., *Fusobacterium* spp., *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*

For citation: Kasimov A.E., Grigorievskaya Z.V., Kropotov M.A. et al. Periodontal pathogens as a risk factor for oral squamous cell carcinoma. Opuholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2021;11(3):83–93. DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-3-83-93.

Введение

Длительное время в этиологии гнойно-воспалительных заболеваний зубочелюстной системы ведущая роль отводилась аэробам (в основном стрепто- и стафилококковым бактериям). Это было связано с исследованиями, в которых бактерии стрепто-стафилококковой группы выделялись в экссудате, биоптате и отделяемом, взятом из гнойного очага. Развитие современных методов микробиологической диагностики позволило установить видовой состав микрофлоры заболеваний и хронического воспаления челюстно-лицевой области. С помощью анаэробного культивирования и метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) было выявлено, что бактерии с анаэробным типом дыхания являются определяющими в этиологии гнойно-воспалительных заболеваний. На их долю приходится 65–67 % выделяемых штаммов [1–3].

По мнению отечественных и зарубежных авторов, заболевания пародонта вызывают следующие микроорганизмы, а точнее, их пародонтопатогенные эндотоксины: *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium species* и *Treponema denticola*. *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* и *Treponema denticola* составляют так называемый «красный комплекс», который связывают с образованием глубоких кровотокающих десневых карманов. К пародонтогенным эндотоксинам относятся токсины (эндотоксин, гемолизин, лейкоцидин), ферменты агрессии (коллагеназа, нейраминидаза, дезоксирибонуклеаза, гепариназа, фибринолизин)

и метаболиты (летучие и длинноцепочечные жирные кислоты) [1, 2, 4–9].

В здоровой десневой щели патогенные агенты пародонта не определяются или обнаруживаются в очень небольших количествах. Однако низкий уровень гигиены полости рта, снижение защитных функций организма и образование зубных бляшек, способствующих росту прихотливых анаэробных грамотрицательных бактерий, могут привести к хроническим, длительно текущим воспалительным процессам, а также к селективной колонизации десневых щелей и зубодесневых карманов бактериями, вызывающими заболевания пародонта. Все вышеописанное приводит к изменению водородного показателя (pH) (в норме среда десневой щели щелочная; pH — 7,5–8,5), окислительно-восстановительного потенциала, нормальной функции слюноотделения и коагрегации различных бактериальных видов [1, 10–12].

По степени вирулентности выделяют 2 группы пародонтопатогенов: 1-го и 2-го порядка. К пародонтопатогенам 1-го порядка относятся бактерии, в отношении которых выявлены строгие ассоциации с прогрессированием заболевания. Пародонтопатогены 2-го порядка — это бактерии, играющие второстепенную роль в развитии заболевания пародонта.

К пародонтопатогенам 1-го порядка относят *Tannerella forsythia*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* и др. Эти бактерии отличаются выраженной тенденцией к внутриклеточному паразитированию

в десневом эпителии и тканях пародонта и распространяются по типу экзогенного инфекционного агента. Наиболее агрессивным пародонтопатогеном является *Porphyromonas gingivalis* — пигментообразующая бактерия, экспрессирующая 3 сильных фактора вирулентности (фимбрии, гингипаины и липополисахарид), непосредственно участвующих в разрушении тканей пародонта и костной ткани [1, 13–19].

Actinobacillus actinomycetemcomitans — это грамотрицательная неподвижная факультативно анаэробная коккобацилла, которая вырабатывает эндотоксин, разрушающий лейкоциты, моноциты и нейтрофилы (лейкотоксин), и существенно снижает местный иммунитет. Лейкотоксин вызывает образование пор в клеточных мембранах и в высоких концентрациях вызывает лизис клеток [1, 13–15, 17].

Tannerella forsythia на сегодняшний день наименее изучена. Достоверно известно, что она продуцирует протео- и гликолитические ферменты, активность которых коррелирует с клиническими признаками пародонтита. Эта бактерия может индуцировать клеточный апоптоз. При добавлении экстракта *Tannerella forsythia* к HL60 и другим клеточным линиям наблюдается ряд явлений, характерных для апоптозных процессов (активация каспазы-3, образование пор в мембранах митохондрий и др.) [1].

К пародонтопатогенам 2-го порядка относят *Streptococcus intermedius*, *Actinomyces spp.*, *Treponema denticola*, *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium spp.* и др. По вирулентности они значительно уступают пародонтопатогенам 1-го порядка, однако имеют ряд особенностей. Например, *Prevotella intermedia* выделяет эндотоксин, активность которого превышает действие липополисахарида бактериоидов. Кроме того, продуцируемая *Prevotella intermedia* фосфолипаза А нарушает целостность мембран эпителиальных клеток, что приводит к их гибели. Особенность *Fusobacterium spp.* — продуцирование фосфолипазы А и лейкоцидина. При возникновении поражений лейкоцидин оказывает цитотоксическое действие на различные клетки, тогда как фосфолипаза облегчает инвазию бактерий в глубокие ткани. *Treponema denticola* может образовывать комплексы с другими бактериями, способствуя тем самым распространению воспалительного процесса. Наиболее часто этот вид образует ассоциации с *Porphyromonas gingivalis* и *Tannerella forsythia*. Также отмечена способность этого микроорганизма к выработке химотрипсин-подобной протеиназы. Присутствие *Treponema denticola* в десневой щели, помимо других пародонтопатогенов, является предиктором генерализации воспалительного процесса [1, 13–15, 20].

Porphyromonas gingivalis, *Prevotella intermedia* и *Prevotella melaninogenica* разрушают иммуноглобулины А, G и М, компоненты комплемента С3 и С5, играющие большую роль в опсонизации и фагоцитозе. Бактеро-

иды способны усиливать экссудацию в десневые щели и зубодесневые карманы и подавлять рост других микроорганизмов [1].

Иными словами, *Porphyromonas gingivalis* может нарушить равновесие биотопов полости рта, что приводит к дисбиотическому взаимодействию хозяина и микробиоты. Впоследствии другие представители микробного сообщества, такие как *Fusobacterium nucleatum*, могут стать условно-патогенными. Комбинированное же действие дисбиотического микробного сообщества наряду со сниженным иммунным ответом в конечном счете приводит к заболеваниям пародонта.

Сегодня активно обсуждается ассоциативная роль бактериального фактора в развитии как первичных злокачественных опухолей слизистой оболочки полости рта, так и рецидивов [21–24]. В опубликованной нами ранее статье уже были описаны возможные механизмы действия пародонтопатогенной микрофлоры и ее связь с развитием плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта (РСОПР) через пролиферацию клеток, внутриклеточное накопление патогена, репликацию ДНК и влияние на сигнальные пути MAPK (митоген-активируемой протеинкиназы) [25].

В тканях пародонта моноциты/макрофаги, нейтрофилы, фибробласты и тучные клетки являются основными источниками интерлейкина 1β (ИЛ-1β). Кроме того, данные клетки синтезируют его в ответ на активацию под действием липополисахарида — основного компонента клеточных стенок грамотрицательных бактерий. ИЛ-1β вызывает образование остеокластов и резорбцию костей, что приводит к местным воспалительным изменениям в пародонте. К тому же этот цитокин стимулирует высвобождение фосфолипазы А2, простагландинов, белков острой фазы, провоспалительного цитокина ИЛ-6, фактора некроза опухоли (TNF) и многих металлопротеиназ (ММР) [26]. Он также активирует эндотелиальные клетки, чтобы продуцировать фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и другие проангиогенные факторы (например, TNF), которые обеспечивают воспалительное микроокружение для ангиогенеза и прогрессирования опухоли [27]. Высокое содержание ИЛ-1β связано с инвазией опухоли, более агрессивным ее фенотипом, а также с миграцией опухолевых клеток [28]. Миграции способствует низкая экспрессия эпителиального кадгерина (Е-кадгерина) [29]. Она коррелирует с нарушениями клеточных функций, ингибированием роста, апоптозом, остановкой клеточного цикла и дифференцировкой. Это приводит к возникновению агрессивной карциномы с более выраженной склонностью к инвазии, а также к снижению показателей выживаемости пациентов [30, 31]. Одновременно ИЛ-1β индуцирует ММР-9, которая играет большую роль в локальной деградации внеклеточного матрикса и опухолевой инвазии. Утрата адгезии посредством Е-кадгерина и увеличение

индуцированной MMP-9 миграции являются важными маркерами перехода эпителиальных опухолей из доброкачественного состояния в злокачественное [29].

Эндотоксин *Treponema denticola* (Td-CTLP — *Treponema denticola* химотрипсинподобная протеиназа) способен разрушать ингибиторы TIMP-1 (тканевого ингибитора металлопротеиназы 1), TIMP-2, α -1-антихимотрипсин и комплемент C1q, а также превращать proMMP-8 и MMP-9 в их активные формы. В свою очередь, доказано, что MMP регулируют инвазию опухолевых клеток, экстравазацию, ангиогенез, воспаление и оказывают значительное влияние на микроокружение опухоли [20, 32–34, 35–37].

Porphyromonas gingivalis может подавлять химически индуцированный апоптоз и апоптоз в эпителиальных клетках [38–41].

Секреция нуклеозид-дифосфаткиназы (NDK) *Porphyromonas gingivalis* может дополнительно модулировать АТФ-индуцированные цитозольные и митохондриальные активные формы кислорода (АФК), а также антиоксидантный глутатионовый ответ, генерируемый посредством взаимодействия P2X7/NADPH-оксидазы [42]. Активные формы кислорода способны выступать ключевым медиатором активации факторов транскрипции, связанных с воспалением и развитием рака [43]. Более того, *Porphyromonas gingivalis* продуцирует цистеиновые протеиназы, называемые гингипаинами, которые могут расщеплять профермент MMP-9, превращая его в зрелую активную форму. Этот процесс зависит от NF- κ B. Активация MMP-9 гингипаинами вызывает деградацию структуры базальной мембраны, что способствует миграции и инвазии клеток карциномы [44].

Некоторые бактерии, встречающиеся в полости рта (например, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans* и *Fusobacterium nucleatum*), продуцируют летучие соединения серы (VSC), такие как сероводород (H_2S), метилмеркаптан (метантиол — CH_3SH), диметилсульфид ($(CH_3)_2S$), и диметилдисульфид (CH_3SSCH_3). Сероводород находится в наибольшей концентрации в воздухе внутри ротовой полости, в то время как в десневых карманах преобладающим веществом является CH_3SH [45]. Даже в низких концентрациях VSC токсичны для тканей и играют большую роль в патогенезе периодонтита и развитии хронического воспаления [46]. Сероводород — известный генотоксический агент, который может привести к геномной нестабильности или кумулятивным мутациям [47].

Материалы и методы

В 2019–2020 гг. мы выполнили проспективное исследование, в котором участвовали 35 пациентов с плоскоклеточным РСОПР. В его ходе были проведены культуральное исследование и ДНК-исследование

пародонтопатогенов в опухолевой ткани методом ПЦР.

Возраст больных варьировал от 39 до 84 лет (медиана 61,5 года). Исследованы 5 образцов опухолевой ткани из ранее заготовленных парафиновых блоков и 30 свежемороженых биоматериалов от первичных ($n = 15$) и повторных ($n = 15$) больных.

Самой частой анатомической локализацией опухоли был язык — в 12 (34,3 %) случаях. У 7 (20 %) пациентов процесс локализовался в области дна полости рта, у 6 (17,1 %) — в слизистой оболочке альвеолярного отростка нижней челюсти, у 6 (17,1 %) — в слизистой оболочке альвеолярного отростка верхней челюсти. Реже всего поражались верхняя губа и твердое небо (по 1 (2,8 %) случаю).

На 1-м этапе у всех пациентов с помощью стерильных тампонов произведен забор биологических материалов с поверхности опухоли, которые были доставлены в лабораторию в стерильных контейнерах с транспортной средой. Забор образцов опухолевой ткани и здоровой слизистой оболочки полости рта после удаления макропрепарата проводили в условиях операционной. Размер биоматериала составил 5 мм³. Затем взятые ткани были помещены в криопробирки и низкотемпературную морозильную камеру Sonyo MDF-193. В течение 24 ч образцы хранились при температуре –80 °C. В лабораторию их транспортировали с помощью термоконтейнера с холодowymi аккумуляторами.

На 2-м этапе аэробные и анаэробные компоненты микробиоты из образцов с поверхности опухолевого процесса (мазки) исследовали по стандартной методике с использованием искусственных питательных сред. Для идентификации чистой культуры микроорганизмов применяли масс-спектрометрический анализ белковой фракции микробной клетки на приборе *Microflex LT MALDI-TOF*. Идентификацию производили в соответствии с инструкцией производителя.

На 2-м этапе замороженные ткани подвергали постепенной разморозке при комнатной температуре с последующим определением ДНК методом ПЦР. Для ПЦР-амплификации *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythia* (*Bacteroides forsythus*), *Treponema denticola* использовали набор реагентов «Пародонтоскрин», который применяется как в реальной диагностической практике, так и в научно-исследовательских целях.

Каждый образец выделенной ДНК был соответствующим образом пронумерован. К индексам образцов опухолевой ткани добавлялось обозначение «О» («опухоль»), а к индексам образцов здоровой слизистой оболочки — обозначение «С» («слизистая»). Забор здоровой слизистой осуществляли для выявления контаминации исследуемых микроорганизмов с этой слизистой в опухолевую ткань.

Таблица 1. Содержание пародонтопатогенов в биологических материалах, выделенных методом полимеразной цепной реакции и при микроскопическом исследовании мазков с поверхности опухоли

Table 1. Identification of periodontal pathogens using polymerase chain reaction and microscopy of smears from the tumor surface

Номер пробы Sample number	Анализируемые бактерии Bacteria analyzed											
	<i>Porphyromonas gingivalis</i>			<i>Prevotella intermedia</i>			<i>Tannerella forsythia</i> (<i>Bacteroides forsythus</i>)			<i>Treponema denticola</i>		
	ПЦР PCR		Мазок Smear	ПЦР PCR		Мазок Smear	ПЦР PCR		Мазок Smear	ПЦР PCR		Мазок Smear
	С N	О T	О T	С N	О T	О T	С N	О T	О T	С N	О T	О T
Первичные пациенты Newly diagnosed patients												
1	—	+	—	—	+	—	—	—	—	—	—	—
2	+	+	+	+	+	+	+	+	—	—	—	—
3	+	+	—	+	+	+	+	+	—	—	—	—
4	+	+	—	+	+	+	+	+	—	—	—	—
5	+	+	—	+	—	+	+	—	—	—	+	—
6	+	—	—	+	—	+	—	—	—	+	—	—
7	+	+	—	+	—	+	+	—	—	—	+	—
8	—	—	—	—	—	—	+	+	—	—	+	—
9	+	—	—	+	—	+	—	+	—	—	+	—
10	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	+	—
11	—	—	—	—	+	+	—	+	—	—	+	—
12	+	+	—	+	+	+	+	+	—	—	—	—
13	—	+	—	+	+	+	+	+	—	—	—	—
14	+	+	—	+	+	+	+	+	—	—	—	—
15	+	+	—	—	+	+	—	+	—	—	+	—
Повторные пациенты Re-treatment patients												
1	+	+	+	+	+	+	+	+	—	—	—	—
2	+	+	+	+	+	+	—	—	—	+	+	—
3	+	+	—	+	+	+	—	+	—	—	+	—
4	—	+	—	—	+	+	—	+	—	—	+	—
5	+	+	—	+	+	+	—	+	—	—	+	—
6	+	+	—	—	—	+	—	+	—	—	+	—
7	+	+	—	+	+	+	—	—	—	—	—	—
8	+	+	—	+	+	+	—	—	—	—	—	—
9	+	+	—	+	+	+	—	+	—	—	+	—
10	—	+	—	—	+	+	—	+	—	—	+	—
11	—	+	—	+	+	+	+	+	—	—	—	—
12	+	+	+	—	—	+	—	+	—	—	+	—
13	+	+	—	+	+	+	+	+	—	—	—	—
14	+	+	—	+	+	+	—	+	—	—	+	—
15	+	+	—	—	—	—	—	+	—	—	+	—

Примечание. О — опухолевая ткань; С — здоровая слизистая оболочка; «+» — наличие копий ДНК указанных бактерий в образцах; «—» — отсутствие копий ДНК указанных бактерий в образцах.

Note. T — tumor tissue; N — normal healthy mucosa; “+” — pathogen DNA detected in the samples; “—” — no pathogen DNA detected in the samples.

Также проводилось сравнение результатов культурального исследования мазков и ПЦР-амплификации ДНК бактерий, представленных в наборе «Пародонто-скрин» (табл. 1).

Сравнительный анализ результатов микробиологического исследования мазков и ПЦР-амплификации

Для определения возможности выделения ДНК методом ПЦР из готовых гистологических препаратов в исследование был включен анализ 5 образцов опухолевой ткани из ранее заготовленных парафиновых блоков. Ни в одном случае не удалось определить ДНК исследуемых бактерий методом ПЦР в реальном времени. Таким образом, обязательным критерием для выделения ДНК микроорганизмов с помощью этого метода является использование «свежзамороженного» биоматериала, заготовленного ранее по всем правилам стандартных операционных процедур.

На основании данных, полученных в результате проведения ПЦР, в группе первичных пациентов ($n = 15$) ДНК *Porphyromonas gingivalis* выявлена в 10 (66,7 %) образцах опухолевой ткани, тогда как при микробиологическом исследовании мазков с поверхности опухоли эту бактерию удалось обнаружить только в 1 (6,6 %) случае ($p < 0,001$).

Prevotella intermedia выявлена методом ПЦР в 9 (60 %) пробах опухолевой ткани, а при микробиологическом исследовании мазков с поверхности опухоли — в 12 (80 %) образцах ($p > 0,05$).

Tannerella forsythia и *Treponema denticola* вовсе не были выделены в ходе микробиологического исследования проб (мазков) с поверхности опухоли, тогда как при использовании ПЦР они обнаружены в 11 (73,3 %) и 7 (47 %) образцах опухолевой ткани соответственно ($p < 0,001$).

В группе пациентов с рецидивом ($n = 15$) ДНК *Porphyromonas gingivalis* в образцах опухолевой ткани методом ПЦР выделены в 15 (100 %) случаях, а при исследовании мазков с поверхности опухоли — в 3 (20 %) случаях ($p < 0,001$).

Prevotella intermedia с помощью ПЦР обнаружена в 12 (80 %) образцах, в ходе исследования мазков — в 14 (93,3 %) образцах ($p > 0,05$).

При анализе *Tannerella forsythia* и *Treponema denticola* отмечалась такая же тенденция, как и в группе первичных больных. При микробиологическом исследовании мазков с поверхности опухоли слизистой оболочки полости рта бактерии не были выявлены (0 %), а при использовании ПЦР ДНК этих бактерий в опухолевой ткани обнаружены в 12 (80 %) и 9 (60 %) случаях соответственно ($p < 0,001$).

При анализе данных первичных пациентов (рис. 1) ДНК всех 4 бактерий обнаружены только у 1 (6,6 %) больного раком слизистой оболочки альвеолярного

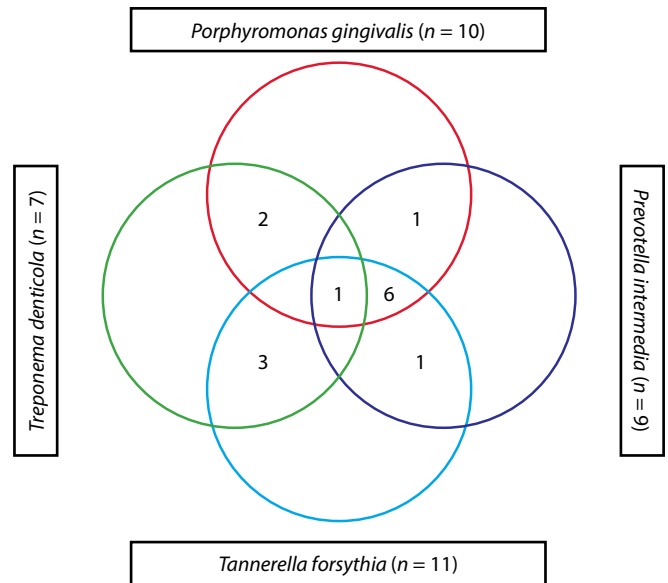


Рис. 1. Ассоциация ДНК пародонтопатогенов в опухолевой ткани первичных пациентов, выявленных методом полимеразной цепной реакции
Fig. 1. Association of DNA of periodontal pathogens detected using polymerase chain reaction in the tumor tissue of newly diagnosed patients

отростка нижней челюсти, у которого в последующем, через 13 мес, возник рецидив. У 6 (40 %) первичных больных выявлена ассоциация 3 пародонтопатогенов: *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythia*. Рецидив у этой когорты больных отмечен не был. В 3 (20 %) случаях обнаружено сочетание *Treponema denticola* и *Tannerella forsythia*. В последующем у 1 (33 %) пациента развился рецидив. Ассоциация *Treponema denticola* и *Porphyromonas gingivalis* встречалась в 2 (13,3 %) случаях. В данной когорте пациентов также в 1 (50 %) случае был отмечен локальный рецидив. В 1 (6,6 %) случае обнаружена ассоциация *Porphyromonas gingivalis* и *Prevotella intermedia* и также 1 (6,6 %) случае — ассоциация *Prevotella intermedia* и *Tannerella forsythia*. В 1 случае не удалось выделить ДНК исследуемых бактерий из опухолевой ткани.

При анализе частоты развития местного рецидива у первичных пациентов в зависимости от видов пародонтопатогенов, выделенных при ПЦР-амплификации, выявлено следующее. Из 10 пациентов, из биоматериала которых выделены ДНК *Porphyromonas gingivalis*, у 2 (20 %) развился местный рецидив опухолевого процесса. ДНК *Prevotella intermedia* обнаружена у 9 пациентов; у 1 (11,1 %) из них развился рецидив основного заболевания. Из 11 пациентов с *Tannerella forsythia* он возник у 2 (18,2 %). Чаще всего местный рецидив отмечен у пациентов ($n = 7$), в опухолевой ткани которых выделена ДНК *Treponema denticola* ($n = 3$; 43 %) ($p < 0,05$).

При детальном анализе повторных пациентов отмечены следующие тенденции. У 6 (40 %) пациентов в ходе проведения ПЦР-амплификации выделены ДНК всех 4 бактерий. В 4 (66,6 %) случаях в последующем

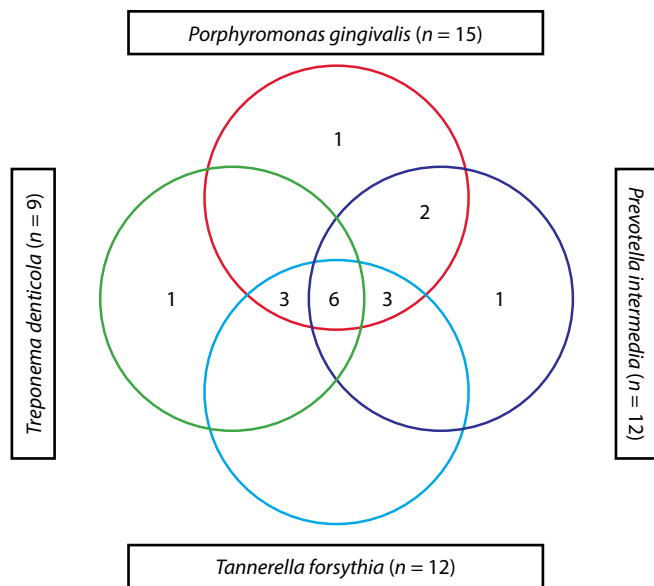


Рис. 2. Ассоциация ДНК пародонтопатогенов в опухолевой ткани повторных пациентов, выявленных методом полимеразной цепной реакции
Fig. 2. Association of DNA of periodontal pathogens detected using polymerase chain reaction in the tumor tissue of re-treatment patients

развился местный рецидив: у 2 больных с раком слизистой оболочки альвеолярного отростка нижней челюсти, у 1 — с плоскоклеточным раком слизистой оболочки альвеолярного отростка верхней челюсти и у 1 — с раком языка (рис. 2).

У 3 (20 %) пациентов встречалась ассоциация ДНК *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* и *Treponema denticola*. Рецидив отмечен у 2 (66,6 %) больных. У 3 (20 %) пациентов обнаружено сочетание *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia* и *Tannerella forsythia*. В данной когорте больных рецидив также отмечен в 1 (33 %) случае. Ассоциация *Porphyromonas gingivalis* и *Prevotella intermedia* наблюдалась в 2 (13,3 %) случаях. Местный рецидив развился у 1 (50 %) пациента.

По 1 (6,6 %) случаю приходится на выявление *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia* и *Treponema denticola*. В дальнейшем у пациента, из опухолевой ткани которого выделена ДНК *Treponema denticola*, возник рецидив.

При анализе частоты развития местного рецидива у повторных пациентов в зависимости от видов пародонтопатогенов, выделенных при ПЦР-амплификации, отмечены следующие тенденции. Из 15 больных, в биоматериале которых обнаружена ДНК *Porphyromonas gingivalis*, у 8 (57,3 %) развился местный рецидив опухолевого процесса. ДНК *Prevotella intermedia* выявлена у 12 пациентов, у 6 (50 %) из них возник рецидив основного заболевания. Из 12 пациентов, в биоматериале которых обнаружена ДНК *Tannerella forsythia* (*Bacteroides forsythus*), у 7 (58,3 %) развился рецидив. Из 9 больных, в опухолевой ткани которых выделена ДНК *Treponema denticola*, местный рецидив возник у 7 (77,7 %) из них; различия статистически не значимы ($p > 0,05$).

При сравнительном анализе выделенных из биоматериалов первичных и повторных пациентов ДНК пародонтопатогенов выявлено следующее. ДНК *Prevotella intermedia* обнаруживалась реже у первичных больных РСРПР, чем у больных, ранее получавших лечение (60 и 80 % соответственно), как и ДНК *Porphyromonas gingivalis* (66,7 и 100 % соответственно). Достоверно значимых различий в частоте выявления *Tannerella forsythia* в исследуемых группах обнаружено не было (73,3 и 80 % соответственно; $p > 0,05$). *Treponema denticola* выделялась чаще у повторных пациентов, чем у первичных, и в контрольной группе (60 и 47 % соответственно) (табл. 2).

У повторных пациентов с *Porphyromonas gingivalis* местный рецидив развивался чаще, чем у первичных пациентов, в биоматериалах которых обнаружена данная бактерия: в 8 (57,3 %) и 2 (20 %) случаях соответственно ($p < 0,01$). Аналогичная тенденция наблюдалась в группах больных с выявленными *Prevotella intermedia*,

Таблица 2. Сравнение частоты выделения ДНК пародонтопатогенов в биологических материалах первичных ($n = 15$) и повторных ($n = 15$) пациентов методом полимеразной цепной реакции в реальном времени

Table 2. Comparing positive detection rates of periodontal pathogens using real-time polymerase chain reaction between newly diagnosed ($n = 15$) and re-treatment ($n = 15$) patients

Бактерия Bacteria	Число случаев выявления у первичных пациентов ($n = 15$) методом полимеразной цепной реакции, абс. (%) Positive detection rate in newly diagnosed patients ($n = 15$) using polymerase chain reaction, abs. (%)	Число случаев выявления у повторных пациентов ($n = 15$) методом полимеразной цепной реакции, абс. (%) Positive detection rate in re-treatment patients ($n = 15$) using polymerase chain reaction, abs. (%)
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	10 (66,7)	15 (100,0)
<i>Prevotella intermedia</i>	9 (60,0)	12 (80,0)
<i>Tannerella forsythia</i> (<i>Bacteroides forsythus</i>)	11 (73,3)	12 (80,0)
<i>Treponema denticola</i>	7 (47,0)	9 (60,0)

Tannerella forsythia и *Treponema denticola*. У повторных пациентов, в биоматериалах которых была обнаружена ДНК *Prevotella intermedia*, местный рецидив возникал чаще, чем у первичных больных (6 (50 %) и 1 (11,1 %) случай соответственно; $p < 0,001$). У повторных пациентов, у которых выявлена *Tannerella forsythia* (*Bacteroides forsythus*), местный рецидив наблюдался в 12 (58,3 %) случаях, а у первичных — только в 11 (18,2 %) случаях ($p < 0,001$). Местный рецидив у повторных больных, из биоматериала которых выделена ДНК *Treponema denticola*, выявлен в 7 (77,7 %) случаях, а у первичных больных ($n = 7$) — в 3 (43 %) случаях ($p < 0,01$).

Таким образом, в группе повторных пациентов, в биоматериалах которых обнаружена ДНК *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythia* и *Treponema denticola*, в последующем местный рецидив отмечается значительно чаще, чем в группе первичных больных.

Обсуждение

С учетом высокой частоты определения ДНК *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* и *Treponema denticola* в подгруппах первичных больных и пациентов с рецидивом рака слизистой оболочки тканей дна полости рта в биологических образцах можно сказать, что ПЦР является более чувствительным методом для выявления возможных этиологических агентов и предикторов плоскоклеточного рака ($p < 0,001$). Однако в сочетании с микробиологическим методом ПЦР-амплификация позволяет оперативно реагировать на изменение микробиологического окружения полости рта и определять чувствительность микроорганизмов к противомикробным препаратам, что позволяет предупредить развитие послеоперационных инфекционных осложнений.

В ходе анализа группы первичных ($n = 15$) и повторных ($n = 15$) больных было выявлено, что частота определения ДНК исследуемых микроорганизмов (*Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythia* и *Treponema denticola*) выше в группе повторных

пациентов. Это косвенно свидетельствует о том, что предшествующее лечение приводит к изменению состава микробиоты, развитию дисбиоза и тем самым к увеличению количества пародонтопатогенных микроорганизмов, и, как следствие, к повышению концентрации продуцируемых данными бактериями эндотоксинов, которые служат причинами хронического воспаления, ингибируют клеточный апоптоз и обладают канцерогенными свойствами.

Кроме того, у первичных пациентов, в опухолевой ткани которых отмечалась ассоциация всех 4 бактерий, рецидив развивался чаще, чем у повторных, — 100 и 66,6 % соответственно ($p < 0,02$). Также местный рецидив чаще отмечался в группе повторных больных, в биоматериалах (опухолевой ткани) которых выявлены ДНК *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythia* и *Treponema denticola*, что также может влиять на прогноз течения заболевания.

Заключение

Таким образом, можно предположить, что наличие ДНК *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythia* и *Treponema denticola* в опухолевой ткани является одним из факторов, способствующих развитию рецидива у данной когорты пациентов, а также фактором плохого прогноза (высоким риском возникновения рецидива ассоциированного с бактериями РСОР). Если учесть, что выявление ДНК *Treponema denticola* в тканях при хроническом инфекционном процессе рассматривается как неблагоприятный показатель и предиктор генерализации инфекционного процесса, то данные больные нуждаются в более тщательном динамическом наблюдении. Также очевидна необходимость соблюдения санитарно-гигиенических норм и проведения профилактики с санацией очагов хронической пародонтогенной инфекции у пациентов, ранее получавших радикальное лечение по поводу РСОР. Это будет способствовать предупреждению развития хронического инфекционного процесса и, как следствие, возможных рецидивов опухоли, а также улучшению отдаленных результатов терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Зеленова Е.Г., Заславская М.И., Салина Е.В., Рассанов С.П. Микрофлора полости рта: норма и патология: Учеб. пособие. Нижний Новгород: Издательство НГМА, 2004. 158 с. [Zelenova E.G., Zaslavskaya M.I., Salina E.V., Rassanov S.P. Microflora of the oral cavity: norm and pathology: Textbook. Nizhny Novgorod: NGMA Publishing House, 2004. 158 p.]
2. Шибеева А.В., Аймадинова Н.К., Трубникова Е.В. и др. Изучение роли *Prevotella intermedia* в развитии хронического пародонтита методом полимеразной цепной реакции в реальном времени. Вестник Российского государственного медицинского университета 2015;4:10–4. [Shibaeva A.V., Aimadinova N.K., Trubnikova E.V. et al. To study the role of *Prevotella intermedia* in the development of chronic periodontitis by real-time polymerase chain reaction. Vestnik Rossijskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta = Bulletin of the Russian State Medical University 2015;4:10–4. (In Russ.)].
3. Torrungruang K., Jitpakdeebordin S., Charatkulangkun O., Gleebbua Y. *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacte*

- actinomycetemcomitans*, and *Treponema denticola*/Prevotella intermedia co-infection areas associated with severe periodontitis in a thai population. PLoS One 2015;(8):0136646. DOI: 10.1371/journal.pone.0136646.
4. Тамарова Э.Р., Масагутова Н.Р. Молекулярно-генетическая характеристика микрофлоры полости рта при пародонтите. Вестник Челябинского государственного университета 2013;7(298):70–1. [Tamarova E.R., Masagutova N.R. Molecular genetic characteristics of the oral microflora in periodontitis. Vestnik Chelyabinskogo gosudarstvennogo universiteta = Bulletin of Chelyabinsk State University 2013;7(298):70–1. (In Russ.)].
 5. Костригина Е.Д., Зюлькина Л.А., Иванов П.В. Современный взгляд на этиопатогенез пародонтита (обзор литературы). Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки 2017;3(43):118–28. [Kostrigina E.D., Zyulkin L.A., Ivanov P.V. Modern view on the etiopathogenesis of periodontitis (literature review). News of higher educational institutions. Volga region. Medicinskie nauki = Medical Sciences 2017;3(43):118–28. (In Russ.)].
 6. Rajkarnikar J., Thomas B., Rao S. Interrelationship between rheumatoid arthritis and periodontitis. Kathmandu Univ Med J 2013;11(41):22–6. DOI: 10.3126/kumj.v11i1.11018.
 7. Тамарова Э.Р., Мавзютов А.Р. Особенности микрофлоры полости рта у больных пародонтитом. Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН 2013;3. Доступно по: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-mikroflory-polosti-rta-u-bolnyh-parodontitom>. [Tamarova E.R., Mavzyutov A.R. Features of the microflora of the oral cavity in patients with periodontitis. Byulleten' Orenburgskogo nauchnogo centra Uro RAN = Bulletin of the Orenburg Scientific Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences 2013;3. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-mikroflory-polosti-rta-u-bolnyh-parodontitom>. (In Russ.)].
 8. Зорина О.А., Беркутова И.С., Антидзе М.К., Рехвиашвили Б.А. Повышение эффективности лечения хронического и агрессивного пародонтита. Медико-фармацевтический журнал «Пulse» 2012;14(2):13–4. [Zorina O.A., Berkutova I.S., Antidze M.K., Rekhviashvili B.A. Improving the effectiveness of treatment of chronic and aggressive periodontitis. Mediko-farmaceuticheskij zhurnal "Pul's" = Medical and pharmaceutical journal "Pulse" 2012;14(2):13–4. (In Russ.)].
 9. Ximenez-Fyvie L.A., Haffajee A.D., Socransky S.S. Comparison of the microbiota of supra and subgingival plaque in health and periodontitis. J Clin Periodontol 2000;27(9):648–57. DOI: 10.1034/j.1600-051x.2000.02709648.x.
 10. Соколова О.А. Этиологическое и патогенетическое обоснование значимости гигиенических мероприятий у больных с патологией системы крови. Медико-фармацевтический журнал «Пulse» 2012;14(3):261–2. [Sokolova O.A. Etiological and pathogenetic substantiation of the importance of hygienic measures in patients with pathology of the blood system. Mediko-farmaceuticheskij zhurnal "Pul's" = Medical and pharmaceutical journal "Pulse" 2012;14(3):261–2. (In Russ.)].
 11. Овчаренко Е.Н. Изменение микробиоценоза ротовой жидкости под воздействием кобальтохромовых и никельхромовых сплавов ортопедических конструкций у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Журнал Гродненского государственного медицинского университета 2014;1(45):39–41. [Ovcharenko E.N. Change of microbiocenosis of oral fluid under the influence of cobalt-chromium and nickel-chromium alloys of orthopedic structures in patients with type 2 diabetes mellitus. Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta = Journal of Grodno State Medical University. 2014;1(45):39–41. (In Russ.)].
 12. Алиев М.Х., Ердоган И., Мамедов Ф.Ю. Микробиологические аспекты здоровья полости рта на фоне соматической патологии. European research 2016;10(21):86–8. [Aliyev M.H., Erdogan I., Mammadov F.Y. Microbiological aspects of oral health against the background of somatic pathology. European research 2016;10(21):86–8. (In Russ.)].
 13. Ипполитов Е.В., Диденко Л.В., Царев В.Н. Особенности морфологии биопленки пародонта при воспалительных заболеваниях десен (хронический катаральный гингивит, хронический пародонтит, кандидо-ассоциированный пародонтит) по данным электронной микроскопии. Клиническая лабораторная диагностика 2015;12:59–64. [Ippolitov E.V., Didenko L.V., Tsarev V.N. Morphology features of periodontal biofilm in inflammatory gum diseases (chronic catarrhal gingivitis, chronic periodontitis, candida-associated periodontitis) according to electron microscopy. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Clinical laboratory diagnostics 2015;12:59–64. (In Russ.)].
 14. Еловицова Т.М., Гайсина Е.Ф., Приходкин А.С. Применение антибактериальных препаратов при агрессивных формах пародонтита. Проблемы стоматологии 2019;15(1):10–5. [Elvikova T.M., Gaisina E.F., Prikhodkin A.S. The use of antibacterial drugs in aggressive forms of periodontitis. Problems of Dentistry 2019;15(1):10–5. (In Russ.)].
 15. Зорина О.А., Беркутова И.С., Рехвиашвили Б.А., Аймадинова Н.К. Сравнительная характеристика микробиоценозов пародонтальных карманов при хроническом генерализованном и агрессивном пародонтите до и после комплексного лечения. Российский стоматологический журнал 2013;127–31. [Zorina O.A., Berkutova I.S., Rekhviashvili B.A., Aimadinova N.K. Comparative characteristics of microbiocenosis of periodontal pockets in chronic generalized and aggressive periodontitis before and after complex treatment. Rossijskij stomatologicheskij zhurnal = Russian Dental Journal 2013;127–31. (In Russ.)].
 16. Губайдуллин А.Г., Туйгунов М.М., Булгаков А.К., Савченко Т.А. Особенности патогенеза заболеваний пародонта, вызванных *Porphyromonas gingivalis*. Медицинский вестник Башкортостана 2015;5(59):108–10. (59):108–10. Gubaidullin A.G., Tuigunov M.M., Bulgakov A.K., Savchenko T.A. Features of the pathogenesis of periodontal diseases caused by *Porphyromonas gingivalis*. Medical Bulletin of Bashkortostan 2015;5(59):108–10. (In Russ.)].
 17. Вертиева Е.Ю., Белый Ю.Ф. Разработка иммуносерологической тест-системы для диагностики агрессивных форм пародонтитов, вызываемых *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* и *Porphyromonas gingivalis*. Молекулярная диагностика 2010; сб. тр. VII всероссийской научно-практической конференции с международным участием. М., 2010. С. 426–7. [Vertieva E.Yu., Bely Yu.F. Development of an immunoserological test system for the diagnosis of aggressive forms of periodontitis caused by *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis*. Molecular diagnostics 2010: Collection of works of the VII All-Russian Scientific and Practical Conference with international participation. Moscow, 2010. Pp. 426–7. (In Russ.)].
 18. Bostanci N., Belibasakis G.N. *Porphyromonas gingivalis*: an invasive and evasive opportunistic oral pathogen. FEMS Microbiol Lett 2014;333(1):1–9. DOI: 10.1111/j.1574-6968.2012.02579.x.
 19. Ganuelas L.A., Li N., Yun P. et al. The lysine gingipain adhesin domains from *Porphyromonas gingivalis* interact with erythrocytes and albumin: structures correlate to function. Eur J Microbiol Immunol 2013;3(3):152–62. DOI: 10.1556/EuJMI.3.2013.3.2.
 20. Hagström J., Yucel-Lindberg T., Tervahartiala T. et al. *Treponema denticola* chymotrypsin like proteinase may contribute to orodigestive carcinogenesis through immunomodulation. British

- Journal of Cancer 2018;118(3):428–34. DOI: 10.1038/bjc.2017.409.
21. Kudo Y., Tada H., Fujiwara N. et al. Oral environment and cancer. *Genes Environ* 2016;38:13. DOI: 10.1186/s41021-016-0042-z.
 22. Karpiński T.M. Role of oral microbiota in cancer development. *Microorganisms* 2019;7(1):20. DOI: 10.3390/microorganisms7010020.
 23. Hirakawa H., Hasegawa Y., Hanai N. et al. Surgical site infection in clean-contaminated head and neck cancer surgery: risk factors and prognosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2013;270(3):1115. DOI: 10.1007/s00405-012-2128-y.
 24. Whitmore S.E., Lamont R.J. Oral bacteria and cancer. *PLoS Pathog* 2014;10(3): e1003933. DOI: 10.1371/journal.ppat.1003933.
 25. Казимов А.Э., Мудунов А.М., Григорьевская З.В. и др. Роль пародонтопатогенов в канцерогенезе плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта. *Опухоли головы и шеи* 2020;10(4): 74–85. [Kazimov A.E., Mudunov A.M., Grigorievskaya Z.V. et al. The role of periodontal pathogens in the carcinogenesis of squamous cell carcinoma of the oral mucosa. *Opuholi golovy i shei = Tumors of the head and neck* 2020;10(4):74–85. (In Russ.)].
 26. Hou L.T., Liu C.M., Liu B.Y. et al. Interleukin-1 β , clinical parameters and matched cellular-histopathologic changes of biopsied gingival tissue from periodontitis patients. *J Period Res* 2003;38(3):247–54. DOI: 10.1034/j.1600-0765.2003.02601.x.
 27. Carmi Y., Dotan S., Rider P. et al. The role of IL-1 β in the early tumor cell-induced angiogenic response. *J Immunol* 2013;190(7):3500–9. DOI: 10.4049/jimmunol.1202769.
 28. Jin L., Yuan R.Q., Fuchs A. et al. Expression of interleukin-1 β in human breast carcinoma. *Cancer* 1997;80(3):421–34. DOI: 10.1002/(sici)1097-0142(19970801)80:3<421::aid-cnrc10>3.0.co;2-z.
 29. Wang F.M., Liu H.Q., Liu S.R. et al. SHP-2 promoting migration and metastasis of MCF-7 with loss of E-cadherin, dephosphorylation of FAK and secretion of MMP-9 induced by IL-1 *beta* *in vivo* and *in vitro*. *Breast Cancer Res Treat* 2005;89(1):5–14. DOI: 10.1007/s10549-004-1002-z.
 30. Pannone G., Santoro A., Feola A. et al. The role of E-cadherin down-regulation in oral cancer: CDH1 gene expression and epigenetic blockage. *Curr Cancer Drug Targets* 2014;14(2):115–27. DOI: 10.2174/1568009613666131126115012.
 31. Wong S.H.M., Fang C.M., Chuah L.H. et al. E-cadherin: Its dysregulation in carcinogenesis and clinical implications. *Crit Rev Oncol Hematol* 2018;121:11–22. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2017.11.010.
 32. Belusic-Gobica M., Cara M., Juretica M. et al. Risk factors for wound infection after oral cancer surgery. *Oral Oncology* 2007;43(1):77–81. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2006.01.006.
 33. Gao S., Li S., Ma Z. et al. Presence of *Porphyromonas gingivalis* in esophagus and its association with the clinicopathological characteristics and survival in patients with esophageal cancer. *Infect Agent Cancer* 2016;11:3. DOI: 10.1186/s13027-016-0049-x.
 34. Михальченко Д.В., Жидовинов А.В. Ретроспективный анализ статистических данных заболеваемости злокачественными новообразованиями челюстно-лицевой локализации. Современные проблемы науки и образования 2016;6:151. [Mikhalchenko D.V., Zhidovinov A.V. Retrospective analysis of statistical data on the incidence of malignant neoplasms of maxillofacial localization. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* 2016;6:151. (In Russ.)].
 35. Mendoza M.C., Er E.E., Blenis J. The Ras-ERK and PI3K-mTOR pathways: cross-talk and compensation. *Trends Biochem Sci* 2011;36(6):320–8. DOI: 10.1016/j.tibs.2011.03.006.
 36. Yang S.H., Sharrocks A.D., Whitmarsh A.J. MAP kinase signalling cascades and transcriptional regulation. *Gene* 2013;513(1):1–13. DOI: 10.1016/j.gene.2012.10.033.
 37. Kessenbrock K., Plaks V., Werb Z. Matrix metalloproteinases: regulators of the tumor microenvironment. *Cell* 2010;141(1):52–67. DOI: 10.1016/j.cell.2010.03.015.
 38. Mao S., Park Y., Hasegawa Y. et al. Intrinsic apoptotic pathways of gingival epithelial cells modulated by *Porphyromonas gingivalis*. *Cell Microbiol* 2007;9(8):1997–2007. DOI: 10.1111/j.1462-5822.2007.00931.x.
 39. Yilmaz O., Jung T., Verbeke P., Ojcius D.M. Activation of the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway contributes to survival of primary epithelial cells infected with the periodontal pathogen *Porphyromonas gingivalis*. *Infect Immun* 2004;72(7):3743–51. DOI: 10.1128/IAI.72.7.3743-3751.2004.
 40. Yao L., Jermanus C., Barbetta B. et al. *Porphyromonas gingivalis* infection sequesters pro-apoptotic Bad through Akt in primary gingival epithelial cells. *Mol Oral Microbiol* 2010;25(2):89–101. DOI: 10.1111/j.2041-1014.2010.00569.x.
 41. Moffatt C.E., Lamont R.J. *Porphyromonas gingivalis* induction of microRNA-203 expression controls suppressor of cytokine signaling 3 in gingival epithelial cells. *Infect Immun* 2011;79(7):2632–7. DOI: 10.1128/IAI.00082-11.
 42. Choi C.H., Spooner R., DeGuzman J., Koutouzis T. et al. *Porphyromonas gingivalis*-nucleoside-diphosphate-kinase inhibits ATP-induced reactive-oxygen-species via P2X7 receptor/NADPH-oxidase signalling and contributes to persistence. *Cell Microbiol* 2013;15(6):961–76. DOI: 10.1111/cmi.12089.
 43. Spooner R., Yilmaz O. The role of reactive-oxygen-species in microbial persistence and inflammation. *Int J Mol Sci* 2011;12(1):334–52. DOI: 10.3390/ijms12010334.
 44. Inaba H., Sugita H., Kuboniwa M. et al. *Porphyromonas gingivalis* promotes invasion of oral squamous cell carcinoma through induction of proMMP9 and its activation. *Cell Microbiol* 2014;16(1):131–45. DOI: 10.1111/cmi.12211.
 45. Koczorowski R., Karpiński T.M. Halitosis – problem społeczny. Halitosis – a social problem. *Now Lek* 2001;70(3):657–64.
 46. Milella L. The negative effects of volatile sulphur compounds. *J Ve Dent* 2015;32(2):99–102. DOI: 10.1177/089875641503200203.
 47. Attene-Ramos M.S., Wagner E.D., Plewa M.J., Gaskins H.R. Evidence that hydrogen sulfide is a genotoxic agent. *Mol Cancer Res* 2006;4(1):9–14. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-05-0126.

Вклад авторов

А.Э. Казимов: сбор данных, анализ полученных данных, обзор литературы по теме статьи, написание текста статьи;
З.В. Григорьевская: анализ полученных данных, обзор литературы по теме статьи, научное редактирование статьи;
М.А. Кропотов: анализ полученных данных, научное редактирование статьи;
Н.С. Багирова, И.Н. Петухова, М.Б. Пак: обзор литературы по теме статьи, научное редактирование статьи;
И.В. Терещенко: анализ полученных данных, проведение диагностических исследований.

Authors' contribution

A.E. Kazimov: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme, article writing;
Z.V. Grigorievskaya: analysis of the obtained data, reviewing of publications on the article's theme, scientific editing of the article;
M.A. Kropotov: analysis of the obtained data, scientific editing of the article;
N.S. Bagirova, I.N. Petukhova, M.B. Pak: reviewing of publications on the article's theme, scientific editing of the article;
I.V. Tereshchenko: analysis of the obtained data, conducting diagnostic tests.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.Э. Казимов / A.E. Kazimov: <https://orcid.org/0000-0002-7117-9453>

З.В. Григорьевская / Z.V. Grigorievskaya: <https://orcid.org/0000-0003-4294-1995>

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

Н.С. Багирова / N.S. Bagirova: <https://orcid.org/0000-0003-1405-3536>

И.Н. Петухова / I.N. Petukhova: <https://orcid.org/0000-0003-3077-0447>

И.В. Терешенко / I.V. Tereshchenko: <https://orcid.org/0000-0002-5052-7391>

М.Б. Пак / M.B. Pak: <https://orcid.org/0000-0003-4546-0011>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 08.09.2021. **Принята к публикации:** 11.10.2021.

Article submitted: 08.09.2021. **Accepted for publication:** 11.10.2021.

DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-3-94-103



Современное состояние вопроса реконструкции языка у онкологических пациентов (обзор литературы)

А.В. Мордовский¹, А.П. Поляков^{1–3}

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 Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова; Россия, 119992 Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;

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

Контакты: Александр Валентинович Мордовский alexmord@live.com

Восстановление языка после радикального удаления злокачественных новообразований с последующей реабилитацией пациентов и возвращением их к полноценной жизнедеятельности остается актуальной и сложной проблемой уже на протяжении нескольких десятилетий, вплоть до настоящего времени.

В данном обзоре обобщены данные научной литературы о применении различных методов реконструкции языка у онкологических пациентов в зависимости от типа дефекта. Описаны преимущества и недостатки перемещенных (местных и регионарных) и свободных аутоотрансплантатов.

Ключевые слова: рак языка, реконструкция языка, пластика дефекта, полость рта

Для цитирования: Мордовский А.В., Поляков А.П. Современное состояние вопроса реконструкции языка у онкологических пациентов (обзор литературы). Опухоли головы и шеи 2021;11(3):94–103. DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-2-94-103.

Tongue reconstruction in cancer patients: current state of the problem (literature review)

A. V. Mordovskiy¹, A. P. Polyakov^{1–3}

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

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

³Peoples' Friendship University of Russia; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia

Contacts: Aleksandr Valentinovich Mordovskiy alexmord@live.com

Tongue repair after radical surgical removal of malignant tumors with subsequent rehabilitation of patients and their return to normal life and work has been a challenging issue for decades.

This review aims to give an up to date summary of existing literature on different methods of tongue repair in cancer patients depending on the type of defect. We describe advantages and disadvantages of local and regional free autologous grafts.

Key words: tongue cancer, tongue reconstruction, defect repair, oral cavity

For citation: Mordovskiy A.V., Polyakov A.P. Tongue reconstruction in cancer patients: current state of the problem (literature review). Opuholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2021;11(3):94–103. DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-2-94-103.

Лечение злокачественных новообразований (ЗНО) полости рта определяется стадией заболевания и предполагает использование комбинированных и комплекс-

ных методов. Ключевой этап — хирургическое лечение, требующее агрессивной противоопухолевой тактики для обеспечения радикальности и уменьшения риска

рецидива. Комплексное лечение рака полости рта требует участия специалистов разного профиля (онколога-хирурга, пластического хирурга, радиотерапевта, химиотерапевта, логопеда, физиолога и психолога) и обязательно включает не только терапию, направленную на улучшение выживаемости, но и реабилитацию пациента в целях улучшения качества его жизни. Безусловно, вопросы качества жизни пациентов после хирургического лечения имеют первостепенное значение [1].

Первичная пластика дефектов, возникающих после хирургического лечения ЗНО полости рта, а именно языка, с использованием аутотрансплантатов — наиболее подходящий способ реабилитации пациентов и улучшения качества их жизни в максимально короткие сроки. Традиционно метод выбора реконструкции определяется в зависимости от объема и расположения дефекта. Сохранение формы и функции оставшегося органа также имеет решающее значение. Реконструкции, точно повторяющие биомеханику исходного языка, способствуют лучшей адаптации коры головного мозга к неоязыку, что обеспечивает полноценную реабилитацию [1–3].

Объем утраченных мягких тканей языка (дефекта) определяется резекционным этапом. Так, например, выделяют дефекты после: резекции языка; гемиглосэктомии; субтотальной глосэктомии; тотальной глосэктомии; тотальной глосэктомии с резекцией соседних анатомических областей.

Лучшие результаты восстановления функции языка достигаются в том случае, если большая часть мышц органа остается нетронутой. Небольшие дефекты, например после удаления 1/4 языка или меньшей его площади, могут быть восстановлены за счет собственной ткани языка. Также их оставляют под заживление вторичным натяжением. Безусловно, такой объем операции характерен только для начальных стадий ЗНО.

Более крупные дефекты (например, связанные с гемиглосэктомией и др.) требуют другого подхода, а именно использования дополнительного пластического материала с целью восстановления адекватного объема, предотвращения рубцов и анкилоглоссии [3].

Первые сообщения о методах пластического устранения дефектов полости рта относятся к середине XX в. В то время для замещения утраченных тканей с целью восстановления языка и улучшения результатов реабилитации хирурги использовали местно-перемещенные лоскуты: кожный шейный (cervical skin flap) [4], кожно-жировой лобный (forehead flap) [5], кожно-жировой височный (temporal flap) [6], кожно-жировой щечный (transbuccal flap) [7] и кожно-фасциальный дельтопекторальный (delto-pectoral flap) [8].

Устранение дефектов полости рта перемещенными кожно-жировыми и кожно-фасциальными лоскутами не представляет технической сложности и доступно

широкому кругу хирургов. При этом в литературе показано, что лучевая терапия существенно снижает качество местно-пластического материала, вызывает фиброз реципиентных тканей, нарушает репаративные процессы и отрицательно влияет на эффективность пластики [9].

Вышеупомянутые лоскуты как пластический материал используются в качестве заплатки. Их применение не приводит к оптимальному восстановлению функций языка и не решает возникающие проблемы после расширенных операций по поводу местно-распространенных ЗНО полости рта. В связи с этим показания для данных методик в онкологической практике были резко ограничены.

В 1993 г. D. Martin и соавт. впервые описали использование субментального кожно-жирового лоскута (submental island flap) [10], который затем был успешно применен при пластическом устранении орофациальных дефектов. Данный метод стал хорошей альтернативой уже названным методам. Использование субментального кожно-жирового лоскута имеет ряд преимуществ, к которым относятся: легкость и простота забора материала; отсутствие дефекта донорской области; осевое кровоснабжение; близость к полости рта и тонкость кожи над субментальной областью, что делает ее пригодной для устранения интраоральных дефектов без дополнительного препарирования тканей и обеспечивает сохранение мобильности оставшейся части языка [11–13]. К тому же забор лоскута представляет собой этап шейной лимфодиссекции, т. е. не требует дополнительных разрезов на коже. Однако осложнения при использовании вышеупомянутого пластического материала, связанные с нарушением перфузии лоскута, встречаются в 5,7–20 % случаев [14]. Также при формировании субментального лоскута возможно развитие паралича маргинальной ветви лицевого нерва (0–17 % случаев) [13]. Большинство авторов рекомендуют использовать данный вариант пластики только у пациентов с ранними стадиями ЗНО полости рта и без метастатического поражения лимфатических узлов шеи [14–18].

Слизисто-мышечный щечный лоскут (buccinator myomucosal flap), описанный Z. Zhao и соавт. в 1999 г., также использовался и применяется в настоящее время для реконструкции языка [19]. Ограничением к применению этого метода является необходимость проведения дополнительной операции с целью пересечения питающей ножки лоскута для полного завершения пластики. Кроме того, пациенты с хорошим зубным рядом подвержены риску повреждения ножки, что может привести к некрозу. Существует возможность возникновения послеоперационного тризма, особенно у пациентов, которым после операции может потребоваться послеоперационная лучевая терапия [20].

Неудовлетворенность результатами реконструкции стимулировала хирургов к дальнейшему поиску

пластического материала. Следующий этап в развитии данного направления — использование перемещенных лоскутов с включением в их состав мышечного компонента для устранения объемных дефектов полости рта.

Разработка новых кожно-мышечных лоскутов открыла эру одноэтапных реконструкций, которые расширили схемы хирургического лечения рака головы и шеи. Так, в 60–70-х годах XX в. разработаны методы устранения дефекта языка с помощью кожно-мышечного лоскута из волокон: большой грудной мышцы (pectoralis major myocutaneous flap) [21]; грудино-ключично-сосцевидной мышцы (sternocleidomastoid myocutaneous flap) [22]; широчайшей мышцы спины (latissimus dorsi myocutaneous flap) [23]; подъязычных мышц (infrahyoid myocutaneous flap) [24].

Из вышеперечисленных методов наиболее перспективным и широко применяемым стал регионарный кожно-мышечный лоскут из волокон большой грудной мышцы. В 1979 г. S. Arıyan впервые использовал данный пластический материал для реконструкции у больных с местно-распространенной плоскоклеточной карциномой дна полости рта. Стоит отметить, что появление в хирургическом арсенале кожно-мышечного лоскута из волокон большой грудной мышцы не привело к удовлетворительным функциональным результатам реконструкции языка в связи с тем, что методы этого типа нарушают мобильность оставшейся ткани органа, не могут обеспечить достаточный объем пластического материала и стабилизировать гортанный комплекс после субтотальной и тотальной глоссектомии. Это вызывает разобщение акта глотания и, как следствие, хроническую аспирацию. Таким образом, постоянное использование назогастрального зонда или гастростомической трубки для питания и трахеостомической трубки для дыхания резко ухудшает качество жизни и не обеспечивает удовлетворительное функциональное восстановление пациентов.

Однако хирурги по-прежнему активно применяют кожно-мышечный лоскут из волокон большой грудной мышцы из-за его мощной васкуляризации и легкости освоения техники, особенно в качестве метода «спасения» после некроза ранее использованного свободного лоскута или в тех случаях, когда имеются противопоказания к микрохирургической аутотрансплантации (коморбидное состояние пациента и скомпрометированные реципиентные сосуды в области головы и шеи).

В клинической практике широко используются описанные в отечественной литературе модификации кожно-мышечного лоскута на мышцах ниже подъязычной кости [25]. Так, В.И. Письменный и И.В. Письменный провели крупное клиническое исследование, в ходе которого применяли собственную методику у 117 больных в возрасте от 26 до 76 лет. Авторы сообщают, что данный способ позволяет сократить время операции, обойтись без дополнительной донорской

области и существенно снизить травматичность хирургического вмешательства. Высокая мобильность и кровоснабжаемость подъязычных мышц позволяют использовать данный пластический материал для устранения дефекта языка и обеспечивают хороший функциональный результат реабилитации.

Основные недостатки данной методики: ограниченная длина сосудистой ножки лоскута, относительно небольшой объем трансплантируемых тканей и проблемы с венозным оттоком, что довольно часто приводит к частичным некрозам кожной порции лоскута. Описанные осложнения встречаются в 3–47 % случаев [26, 27]. Поэтому для успешного применения кожно-мышечного лоскута на мышцах ниже подъязычной кости необходимы практический опыт и достаточно глубокое понимание сосудистой анатомии лоскута, которые приобретаются постепенно, по мере формирования хирургического навыка.

Необходимо подчеркнуть, что вышеизложенные методики использования местно-регионарных лоскутов и сегодня входят в арсенал хирургов, занимающихся лечением опухолей головы и шеи, как хорошая альтернатива применения свободных лоскутов при небольших и средних дефектах полости рта или в случаях, когда микрохирургический этап невозможен.

В результате успешного развития хирургической техники, анестезиологического пособия и совершенствования методов послеоперационной терапии возможности реконструктивной хирургии расширились, что дало новый виток в изучении данной проблемы.

Одним из первых направлений в реконструкции интраоральных дефектов стало использование ауто-трансплантатов из фрагментов органов брюшной полости. Так, в 1980 г. авторы сообщили о применении в качестве пластического материала для реконструкции языка фрагмента тонкой кишки [28]. В последующем были отмечены удовлетворительные результаты использования данного пластического материала другими авторами [29–32].

В отечественной литературе описаны способы реконструкции языка свободным ревааскуляризованным толстокишечно-сальниковым [33] и желудочно-сальниковым лоскутами [34].

Безусловно, применение висцеральных аутоклет при устранении дефектов полости рта способствует формированию идеальной линии шва за счет хорошей адаптации тканей однородной структуры. Это обеспечивает минимальное количество гнойных, свищевых, некротических и рубцовых осложнений [35–37].

В то же время хорошая эластичность лоскута не позволяет применять его при расширенных резекциях языка, например при субтотальном и тотальном удалении, так как невозможно сохранить объем органа. Таким образом, применение трансплантатов из фрагментов органов брюшной полости для реконструкции языка

ограничено и рекомендовано при дефектах после гемиглоссэктомии или дефектах меньшего объема [38].

Революцией в развитии методов микрохирургической реконструкции стала разработка кожно-фасциального радиального лоскута предплечья (лучевого лоскута, *radial fasciocutaneous forearm flap*), известного как «китайский лоскут». Впервые он был применен в Китае в 1978 г. и впоследствии описан R. Yang и соавт. в 1981 г. [39] и R. Song и соавт. в 1982 г. [40]. К тому времени авторы выполнили более 100 успешных пересадок. Позже этот лоскут снискал популярность среди европейских хирургов, посетивших Китай. Он и сегодня широко применяется при пластическом устранении дефектов после различных по объему резекций языка и представляет собой тонкий эластичный материал с длинной сосудистой ножкой, что значительно облегчает работу хирургам. Также одно из его преимуществ — постоянная анатомия сосудистой ножки [38].

J.S. Brown и соавт. применили подобную методику у 118 больных для одномоментной реконструкции языка после удаления опухоли. Пациенты были разделены на 4 группы в зависимости от объема дефекта языка. При оценке результатов показатели функций глотания и звукообразования у больных после субтотальной или тотальной глоссэктомии были хуже, чем у больных после резекции 1/4 языка или гемиглоссэктомии [41].

P.A. Borggreven и соавт. провели проспективное исследование с участием 92 пациентов с карциномой орофарингеальной зоны II–IV стадии в период с 1998 по 2001 г. Всем больным выполнена одномоментная пластика лучевым лоскутом после удаления первичной опухоли. При больших дефектах авторы использовали дополнительный подкожный жир, чтобы увеличить объем лоскута, а также проводили реиннервацию лоскута с язычным или подъязычным нервами. У всех больных в послеоперационном периоде оценивались пищеварительная функция и акт глотания. У большинства (более 50 %) пациентов в настоящем исследовании отмечены значительные нарушения глотания после операции, которые сохранялись даже спустя 1 год наблюдения. Авторы также показали, что у больных после субтотальной глоссэктомии/резекции основания языка в сочетании с резекцией мышц дна полости рта возникали наиболее грубые нарушения глотания, вплоть до разобщения фаз глотания и аспирации содержимого полости рта [42].

Основные недостатки данной методики:

- забор лоскута приводит к выраженному косметическому дефекту донорской области и парестезии (что особенно важно для молодых женщин и людей, чья профессия требует ручного труда);
- выключение кровотока по лучевой артерии (основному источнику кровоснабжения кисти) может вызывать недостаточность кровообращения конечности;

- при реиннервации лоскута восстанавливается только тактильная чувствительность, нет возможности моторной реиннервации;
- у ряда пациентов наблюдается сильный рост волос на аутотрансплантате;
- отмечается выраженная степень атрофии лоскута в послеоперационном периоде;
- структура лоскута не обеспечивает дополнительную изоляцию магистральных сосудов и сосудов ножки лоскута от содержимого полости рта, а в случае устранения интраоральных дефектов это имеет большое значение [38].

Несмотря на вышеперечисленные недостатки, данный пластический материал в связи с длинной сосудистой ножкой крупного калибра, надежностью анатомических структур и простотой формирования лоскута считается наиболее оптимальным для микрохирургических реконструкций языка после гемиглоссэктомии или его субтотальных резекций без удаления мышц дна полости рта, что подтверждается опытом как зарубежных, так и отечественных специалистов в данной области [42–48].

Тем не менее, эстетические нарушения в донорской области после забора кожно-фасциального лучевого лоскута и неудовлетворительные функциональные результаты реконструкции после тотальной или субтотальной глоссэктомии с резекцией мышц дна полости рта заставили хирургов искать более оптимальные варианты реконструктивно-пластического лечения.

Следующий виток развития реконструктивно-пластических операций в области головы и шеи произошел в 1984 г., когда Y.G. Song и соавт. описали аутотрансплантаты с антеролатеральной и антеромедиальной поверхностей бедра [49]. В реконструктивной хирургии головы и шеи особую популярность приобрел антеролатеральный лоскут бедра (*anterolateral thigh flap*, ALTF). Изначально лоскут был описан как кожно-фасциальный. Однако достаточно быстро, благодаря анатомическим и клиническим наблюдениям, было показано, что в большинстве случаев кожный питающий сосуд располагается в толще широкой мышцы бедра (внутримышечный перфорант). Дополнительно в состав лоскута можно включить *m. vastus lateralis* для устранения более крупных интраоральных дефектов и добавить антеролатеральный кожный нерв бедра для дальнейшей сенсорной реиннервации аутотрансплантата, а при формировании мышечной компоновки лоскута можно добавить в моторную ветвь бедренного нерва [50–52, 53].

После первого описания этого лоскута антеролатеральная область бедра стала одним из наиболее предпочтительных донорских участков для мягкотканной реконструкции, особенно в области головы и шеи. Применение данного пластического материала завоевало популярность в Азии и Северной Америке, особенно

в качестве альтернативы радиальному аутоотрансплантату предплечья (лучевой лоскут), при использовании которого отмечались заметная деформация донорского участка, потеря основной артерии и послеоперационная парестезия руки [50].

Причинами замедления широкого клинического применения ALTF в Европе считались избыточное развитие подкожно-жировой клетчатки у населения (т.е. ожирение) и высокая вариабельность сосудистой анатомии.

Безусловно, преимущества ALTF заключаются в минимальных эстетических нарушениях донорской области и обеспечении значительного объема пластического материала для устранения крупных дефектов полости рта.

Как упоминалось выше, анатомия сосудистой ножки лоскута имеет ряд особенностей, что в некоторых случаях может привести к возникновению определенных трудностей. Анатомическая вариабельность ALTF подтверждена в публикациях как клинического, так и экспериментального характера [53–57].

Помимо особенностей хода и локализации главных кожных сосудов, в редких случаях возможно полное отсутствие кожных ветвей, частота которого может достигать 5 % [58]. Кроме того, ножка ALTF обычно короче, чем у кожно-фасциального лучевого лоскута. В связи с этим краевой некроз данного аутоотрансплантата является наиболее распространенным специфическим осложнением, но полное нарушение кровоснабжения лоскута встречается редко.

В своем исследовании С.У. Chien и соавт. сообщили об использовании у 15 пациентов ALTF для устранения крупных дефектов после субтотальной и тотальной глоссэктомии. Наиболее распространенным осложнением был краевой некроз, связанный с особенностью кожных перфорантных сосудов лоскута. Статистически значимых различий в достижении удовлетворительных результатов функций речи и глотания между двумя группами больных при использовании лучевого лоскута или ALTF после субтотальной или тотальной глоссэктомии авторы не обнаружили [59].

В реконструктивно-пластической хирургии языка возник вопрос: «Позволяет ли реиннервация аутологичной ткани достичь лучших результатов в восстановлении речи и глотания?» К. Кариг и соавт. показали, что в дополнение к языку и орофарингеальной мускулатуре более полному восстановлению глотательного механизма способствует сенсорная иннервация в полости рта, но она не возвращает функцию вкуса. Было доказано, что анестезия региональной зоны полости рта снижает функцию глотания. Кроме того, «чувствительный неоязык» обеспечивает более высокую степень удовлетворенности пациента. В ходе исследования больные отметили улучшение показателей качества жизни при возвращении чувствительности неоязыка

(долгое время они чувствовали его как «онемевший, кусочек дерева во рту») [60].

Однако, как показывают другие клинические исследования, без анастомозирования чувствительность может частично восстановиться спонтанно спустя несколько лет за счет периферического прорастания нервных волокон [61]. Поэтому постулат о лучшей функциональной реабилитации больных с использованием сенсорной реиннервации аутоотрансплантата требует дальнейшего систематического изучения.

Метаанализ данных современной литературы демонстрирует преимущества применения реиннервированных, реваскуляризированных аутоотрансплантатов по сравнению с перемещенными. На сегодняшний день кожно-фасциальный лучевой лоскут чаще всего используется при реконструкции языка, особенно у пациентов с его половинным дефектом, а в качестве альтернативного варианта применяется кожно-фасциальный ALTF, который оптимален при более крупных дефектах.

Однако при использовании вышеупомянутых методов реконструкции языка некоторые аспекты формы и функции резецированного органа не могут быть адекватно восстановлены. Никакой лоскут не обладает всеми характеристиками нативных тканей в отношении чувствительности, гибкости, толщины, мышечной активности и секреторной способности. Несмотря на то что возможно выполнение аутологичного переноса свободной ткани и ее реиннервации, утонченные ощущения и вкусовые функции языка не могут быть восстановлены. Кроме того, сложные движения языка нельзя воспроизвести, их можно только заменить плохо скоординированной грубой мышечной активностью. Как обсуждалось ранее, функция языка в значительной степени зависит от кортикальной интеграции сенсорной информации от полости рта, которая преобразуется в скоординированную активность мышц языка, дна полости рта, гортани и глотки. Таким образом, полная функциональная реабилитация в равной степени зависит от восстановления как сенсорных, так и моторных функций языка.

Основные трудности при восстановлении этого многофункционального органа после субтотальной или тотальной глоссэктомии связаны с его уникальными формой и функциями. В то время как большинство скелетных мышц человеческого тела движутся в одной плоскости и не более чем в двух измерениях, язык может двигаться в трех измерениях. В сочетании со способностью объемно изменять мертвое пространство полости рта, язык может умело оперировать звуковыми волнами, слюной и пищей. Он является важнейшим органом для осуществления функции глотания — проталкивания пищевого комка и создания отрицательного давления в глотке. Таким образом, основной проблемой хирургического лечения местно-распространенных опухолей языка является реконструкция, основанная на 3 приоритетах, которые В.Н. Haughey называет

в биологическом порядке: защита дыхательных путей, глотание и артикуляция [62].

Хирургические методы реконструкции языка значительно улучшились благодаря развитию свободного переноса тканей. Так, в своем исследовании A. Husso и соавт. продемонстрировали, что число различных типов и комбинаций лоскутов для реконструкции языка в период с 1995 по 2012 г. увеличилось с 15 до 24 [63]. На протяжении последних 5 лет было описано много случаев применения различных кожно-мышечных аутотрансплантатов, большинство из которых полностью удовлетворяют всем требованиям реконструктивных подходов: жизнеспособности, локализации, удобству, достаточному размеру и минимальному повреждению донорской зоны. Реконструкции стали более индивидуализированными. Показатель общей частоты хирургических осложнений снизился, хотя средний возраст больных увеличился.

В настоящее время в клинической практике для реконструкций языка после его субтотальных и тотальных резекций используют следующие аутотрансплантаты: кожно-мышечный торакодорсальный лоскут, включающий широчайшую мышцу спины с торакодорсальными сосудами и нервом [62]; кожно-мышечный лоскут, включающий вертикальную прямую мышцу живота (*vertical rectus abdominis musculocutaneous*) [64]; кожно-мышечный лоскут, включающий тонкую мышцу бедра [65]; кожно-мышечный лоскут, включающий переднюю зубчатую мышцу [66].

Вышеперечисленные кожно-мышечные аутотрансплантаты с возможной моторной реиннервацией нашли широкое применение в реконструктивно-пластической хирургии головы и шеи. При пластическом устранении дефектов полости рта после обширных резекций языка их использование стало наиболее оптимальным методом выбора: такие аутотрансплантаты не только имеют достаточную «массу» трансплантируемых тканей, чтобы заполнить объем полости рта, но и предоставляют возможность для создания выпуклой спинки неоязыка над входом в гортань для направления пищевого комка в гортаноглотку во время глотания. Это, безусловно, улучшает процесс завершения глоточной фазы глотания и защищает дыхательные пути от аспирации содержимого полости рта. Также достаточный объем лоскута обеспечивает контакт с небом. Было показано, что достижение этого размера аутотрансплантата в вертикальном направлении (высоты) связано с улучшением функции речи — сохранением способности к устной речи и более высоким уровнем ее разборчивости [67, 68]. Следует отметить, что кожно-мышечные лоскуты имеют тенденцию к уменьшению в объеме с течением времени, поэтому необходимо использовать лоскуты большего размера, чем первоначальный дефект. Так, некоторые авторы рекомендуют применять аутотрансплантаты на 30 % больше по сравнению с первоначальным дефектом [68–71].

В исследовании R. Yang и соавт. проанализированы отсроченные результаты реабилитации больных, перенесших тотальную глоссектомию и реконструкцию с использованием ALTf (классический вариант — 25 наблюдений) и кожно-мышечного лоскута, включающего вертикальную прямую мышцу живота («химерный» вариант — 26 наблюдений). Была показана статистически значимая корреляция между речью, функцией глотания, формой неоязыка и инфицированием так называемого «мертвого пространства» подчелюстных областей в послеоперационном периоде. Также данное исследование выдвинуло на первый план критический момент атрофии неоязыка в послеоперационном периоде и важность заполнения пространства мышечной порцией лоскута в области дна полости рта (пространство дна полости рта) [72].

В дополнение к объему трансплантируемых тканей и степени их последующей атрофии важным моментом в функциональной реконструкции языка после его расширенной резекции (тотальной глоссектомии с удалением мышц дна полости рта) является состояние гортани: не только ее наличие или отсутствие, но и ее функция. При таких объемах резецируются весь язык и надподъязычные мышцы, а надгортанник и подъязычная кость сохраняются. Подъязычная кость — одна из ключевых структур в глотании и дыхании, она является местом прикрепления надподъязычных мышц, которые «поддерживают» гортань. Было показано, что отсутствие фиксации гортанного комплекса в правильном анатомо-функциональном положении после резекции надподъязычных мышц вызывает высокую частоту аспирации и служит основным фактором, замедляющим реабилитацию акта глотания [73]. Нефункциональная гортань, которая склонна к аспирации, существенно снижает качество жизни пациентов.

Поддержка гортани (фиксация гортанного комплекса к нижней челюсти) впервые использовалась T. Calcaterra в 1971 г. у больных при резекции гортани и гортаноглотки [74]. В последующем R.L. Goode применил данную технику для других дефектов головы и шеи, включая небольшое количество тотальных глоссектомий. Техника заключается в фиксации гортани к щитовидному хрящу швами с обеих сторон. Через 2 отверстия, просверленные в нижней челюсти ниже подбородочных отверстий, дополнительно производили миотомию констрикторов глотки. Данная методика позволила в ряде случаев избежать хронической аспирации и, как следствие, — функциональной ларингэктомии [75].

В дальнейшем ряд авторов использовали подобную методику наложения швов к гортанному комплексу в различных модификациях. Было отмечено, что «поддержка» гортани дополнительно уменьшает хирургический дефект, приводит ее в возвышенное положение, как это происходит во время нормального акта глотания.

Фиксация гортанного комплекса в его нормальном анатомо-функциональном положении значительно улучшает функцию глотания у больных после расширенной глоссектомии [76–78].

Таким образом, анализ данных литературы позволяет сделать ряд выводов о наиболее оптимальных вариантах реконструкции языка у онкологических больных:

1. Первичная пластика дефектов, возникающих после хирургического лечения ЗНО языка, с использованием свободной аутоотрансплантации — наиболее подходящий способ скорейшей реабилитации пациентов и улучшения качества их жизни в максимально короткие сроки.
2. Небольшие дефекты языка, например удаление его четверти или меньшего объема, могут быть восстановлены собственной тканью языка с максимальным сохранением мобильности и функций или с помощью использования перемещенных регионарных лоскутов для восстановления нормального объема органа.
3. При резекциях языка с сохранением от 30 до 50 % его исходной мускулатуры предпочтительно использовать метод, сохраняющий подвижность оставшегося языка. Это может быть достигнуто при помощи использования радиального лоскута предплечья и ALT-ф.
4. Если объем резекции составляет более 70 % органа, основной задачей реконструктивно-пластической хирургии становится восстановление его объема, чтобы обеспечить контакт неоязыка с небом. Это осуществляется при помощи свободных кожно-мышечных лоскутов: кожно-мышечного торакодорсального; кожно-мышечного, включающего вертикальную прямую мышцу живота; кожно-мышечного, включающего тонкую мышцу бедра; кожно-мышечного, включающего переднюю зубчатую мышцу.
5. У больных после расширенной глоссектомии применение методов фиксации гортанного комплекса в его нормальном анатомо-функциональном положении в ряде случаев позволяет значительно улучшить функцию глотания, избежать явлений хронической аспирации и, как следствие, — функциональной ларингэктомии.
6. Постулат о лучшей функциональной реабилитации больных с использованием сенсорной и моторной реиннервации аутоотрансплантата требует дальнейшего систематического изучения в более крупных исследованиях.
7. Перспективным направлением функциональной реконструкции языка при лечении больных с местно-распространенными или рецидивными формами ЗНО полости рта является использование объемных «химерных» аутоотрансплантатов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Карпенко А.В., Роман Л.Д., Сибгатуллин Р.Р. и др. Применение свободных реvascularизированных лоскутов в хирургическом лечении злокачественных опухолей ротовой полости. Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова 2013;8(2); 29–32. [Karpenko A.V., Roman L.D., Sibgatullin R.R. et al. The use of free revascularized flaps in the surgical treatment of malignant tumors of the oral cavity. Vestnik Nacional'nogo mediko-hirurgicheskogo centra im. N.I. Pirogov = Bulletin of the National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov 2013;8(2);29–32. (In Russ.)].
2. Mosier K., Liu W.C., Behin B. et al. Cortical adaptation following partial glossectomy with primary closure: implications for reconstruction of the oral tongue. Ann Otol Rhinol Laryngol 2005;114:681–7. DOI: 10.1177/000348940511400905.
3. Поляков А.П., Мордовский А.В., Ратушный М.В. и др. Микрохирургическое устранение пострезекционных дефектов языка после удаления злокачественных опухолей полости рта. Функциональные результаты. Вопросы онкологии 2019;65(1):88–93. [Polyakov A.P., Mordovsky A.V., Ratushny M.V. et al. Microsurgical elimination of post-resection defects of the tongue after removal of malignant tumors of the oral cavity. Functional results. Voprosy onkologii = Oncology issues 2019;65(1):88–93. (In Russ.)].
4. Bakamjian V., Littlewood M. Cervical skin flaps for intraoral and pharyngeal repair following cancer surgery. Br J Plast Surg 1964;17:191–210. DOI: 10.1016/s0007-1226(64)80029.
5. Toomey J.M. Forehead flap reconstruction of the floor of the mouth. Ann Otol Rhinol Laryngol 1968;77(1):94–101. DOI: 10.1177/000348946807700110.
6. McGregor A. The temporal flap in intraoral cancer: its use in repairing the post-excisional defect. Br J Plast Surg 1963;6:318. DOI: 10.1016/s0007-1226(63)80135-6.
7. Cohen I.K., Edgerton M.T. Transbuccal flaps for reconstruction of the floor of the mouth. Plast Reconstr Surg 1971;48(1):8–10. DOI: 10.1097/00006534-197107000-00003.
8. Lore J.M., Zingapan E.G. Delto-pectoral flap. Arch Otolaryngol 1971;94(1):13–8. DOI: 10.1001/archotol.1971.00770070049003.
9. Иванов В.М., Матякин Е.Г. Реконструктивно-пластические операции у пациентов пожилого и старческого возраста со злокачественными опухолями орофарингеальной области. Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии 2006;2:79–80. [Ivanov V.M., Matyakin E.G. Reconstructive plastic surgery in elderly and senile patients with malignant tumors of the oropharyngeal region. Annaly plasticheskoy, rekonstruktivnoy i esteticheskoy hirurгии = Annals of plastic, reconstructive and aesthetic surgery 2006;2:79–80. (In Russ.)].
10. Martin D., Pascal J.F., Baudet J. et al. The submental island flap: a new donor site. Anatomy and clinical applications as a free or pedicled flap. Plast Reconstr Surg 1993;92(5):867–73.
11. Pappas-Politis E., Driscoll D.C., Pierpont Y.N. et al. Treatment of eccrine carcinoma of the chin via submental island flap. Eplasty 2010;10:e.27.

12. Tassinari J., Orlandino G., Fabrizio T., Calabrese L. Submental flap in facial reconstructive surgery: Long-term casuistry revision. *Plast Reconstr Surg* 2010;126(3):139e–140e. DOI: 10.1097/PRS.0b013e3181e3b570.
13. Саприна О.А., Кропотов М.А., Ломая М.В. Применение подподбородочного лоскута в замещении дефектов у больных со злокачественными опухолями слизистой оболочки полости рта. *Сибирский онкологический журнал* 2016;15(2):56–62. [Saprina O.A., Kropotov M.A., Lomaya M.V. Application of the subcutaneous flap in the replacement of defects in patients with malignant tumors of the oral mucosa. *Sibirskij onkologicheskij zhurnal* = *Siberian journal of oncology* 2016;15(2):56–62. (In Russ.)]. DOI: 10.21294/1814-4861-2016-15-2-56-62.
14. Саприна О.А., Азизян Р.И., Бржезовский В.Ж. и др. Использование субментального лоскута в реконструкции дефектов головы и шеи. *Сибирский онкологический журнал* 2018;17(3):51–7. [Saprina O.A., Azizyan R.I., Brzhezovsky V.Zh. et al. The use of a submental flap in the reconstruction of head and neck defects. *Sibirskij onkologicheskij zhurnal* = *Siberian journal of oncology* 2018;17(3):51–7. (In Russ.)]. DOI: 10.21294/1814-4861-2018-17-3-51-57.
15. Abouchadi A., Capon-Degardin N., Patenotre P. et al. The submental flap in facial reconstruction: advantages and limitations. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65(5):863–9. DOI: 10.1016/j.joms.2006.05.063.
16. Howard B.E., Nagel T.H., Donald C.B. et al. Oncologic safety of the submental flap for reconstruction in oral cavity malignancies. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2014;150(4):558–62. DOI: 10.1177/0194599814520687.
17. Liu H., Yu H., Liu J. [Submental island flap for repair of oral defects after radical resection of early-stage oral squamous cell carcinoma]. *Zhongguo xue fu Chong Jian wai ke za zhi* = *Chinese Journal of Reparative and Reconstructive Surg* 2013;27(9):1098–1101. (In Chines).
18. Cariati P., Cabello Serrano A., Marin Fernandez A.B. et al. Is submental flap safe for the oncological reconstruction of the oral cavity? *J Stomatol Oral Maxillofac Surg* 2018;119(4):284–7. DOI: 10.1016/j.jormas.2018.06.006.
19. Zhao Z., Li S., Yan Y. et al. New buccinator myomucosal island flap: anatomic study and clinical application. *Plast Reconstr Surg* 1999;104:55–64.
20. Woo S.W., Jeong H.S., Kim J.P. et al. Buccinator myomucosal flap for reconstruction of glossectomy defects. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2013;149(2):226–31. DOI: 10.1177/0194599813487492.
21. Ariyan S. The pectoralis major myocutaneous flap. A versatile flap for reconstruction in the head and neck. *Plast Reconstr Surg* 1979;63:73–81. DOI: 10.1097/00006534-197901000-00012.
22. Ariyan S. One-stage reconstruction for defects of the mouth using a sternomastoid myocutaneous flap. *Plast Reconstr Surg* 1979;63:618–25. DOI: 10.1097/00006534-197905000-00003.
23. Quillen C.G. Latissimus dorsi myocutaneous flaps in head and neck reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 1979;63:664–70. DOI: 10.1097/00006534-197905000-00010.
24. Wang H., Shen J., Ma D. et al. The infrahyoid myocutaneous flap for reconstruction after resection of head and neck cancer. *Cancer* 1986;57(3):663–8. DOI: 10.1002/1097-0142(19860201)57:3<663::aid-cnrcr2820570344>3.0.co;2-g.
25. Письменный В.И., Письменный И.В. Способ реконструкции языка после его половинной резекции. Патент на изобретение RU 2590862 C1, 10.07.2016. Заявка № 2015123946/14 от 19.06.2015. Доступно по: <https://edrid.ru/rid/217.015.5f6c.html>. [Pis'mennyy V.I., Pis'mennyy I.V. The method of reconstruction of the language after its half resection. Patent for the invention RU 2590862 C1, 10.07.2016. Application no: 2015123946/14 dated 19.06.2015. Available at: <https://edrid.ru/rid/217.015.5f6c.html>. (In Russ.)].
26. Карпенко А.В., Сибгатуллин Р.Р., Бойко А.А. и др. Функциональные результаты применения подподязычного кожно-мышечного лоскута для пластики онкологических дефектов ротовой полости. *Злокачественные опухоли* 2016;1:36–43. [Karpenko A.V., Sibgatullin R.R., Boyko A.A. et al. The infrahyoid musculocutaneous flap for the oral cavity reconstruction. *Zlokachestvennye opuholi* = *Malignant Tumours* 2016;1:36–43. (In Russ.)]. DOI: 10.18027/2224-5057-2016-1-36-43.
27. Varma H., Yeshwanth R., Prakash B.V., Mohammed Z. Infrahyoid myofasciocutaneous flap for reconstruction of tongue defects: our experience and perspective. *Indian J Surg Oncol* 2019;10(3):472–5. DOI: 10.1007/s13193-019-00917-6.
28. Venkatasubramanian M., Rajappa S.K., Agarwal M. et al. Infrahyoid flap revisited – A head and neck surgical perspective in the Indian setting. *Indian J Cancer* 2020;57:62–9. DOI: 10.4103/ijc.ijc_460_18.
29. Infante-Cossio P., Gonzalez-Cardero E., Lopez-Martos R. et al. Infrahyoid flap in oropharyngeal reconstruction following carcinoma resection: A study of 6 patients and literature review. *Oncol Lett* 2016;11(5):3493–500. DOI: 10.3892/ol.2016.4429.
30. Sasaki T.M., Baker H.W., McConnell D.B., Vetto R.M. Free jejunal graft reconstruction after extensive head and neck surgery. *Am J Surg* 1980;139(5):650–3. DOI: 10.1016/0002-9610(80)90355-4.
31. Berger A., Tizian C., Hausamen J. et al. Free jejunal graft for reconstruction of oral, oropharyngeal, and pharyngo-esophageal defects. *J Reconstr Microsurg* 1984;1(2):83–94. DOI: 10.1055/c-2007-1007059.
32. Sakamoto H., Uematsu M., Morihana T. et al. Reconstruction of oral defects using free revascularized jejunum transfer. *Gan No Rinsho* 1985;31(8):908–13. DOI: 10.1097/00006534-197810000-00003.
33. Michiwaki Y., Schmelzeisen R., Hacki T., Michi K. Articulatory function in glossectomized patients with immediate reconstruction using a free jejunum flap. *J Craniomaxillofac Surg* 1992;20(5):203–10. DOI: 10.1016/s1010-5182(05)80316-6.
34. Liang J., Yu T., Wang X. et al. Free tissue flaps in head and neck reconstruction: clinical application and analysis of 93 patients of a single institution. *Braz J Otorhinolaryngol* 2018;84(4):416–25. DOI: 10.1016/j.bjorl.2017.04.009.
35. Решетов И.В., Чиссов В.И., Кравцов С.А., Ратушный М.В. Патент № 2391925 РФ МПК А61В17/00 «Способ реконструкции языка при обширных дефектах полости рта». № 2009108780/14; заяв. 10.03.2009, опубл. 20.06.2010. Доступно по: <http://www.findpatent.ru/patent/254/2546097.html>. [Reshetov I.V., Chissov V.I., Kravtsov S.A., Ratushny M.V. Patent No. 2391925 RF IPC A61B17/00 “Method of reconstruction of the tongue with extensive defects of the oral cavity”. No. 2009108780/14; application. 10.03.2009, publ. 20.06.2010. Available at: <http://www.findpatent.ru/patent/254/2546097.html>. (In Russ.)].
36. Чиссов В.И., Решетов И.В., Кравцов С.А., Маторин О.В. Аутоотрансплантация желудочно-сальникового лоскута при лечении и реабилитации онкологических больных. *Анналы хирургии* 1997(2):38–42. [Chissov V.I., Reshetov I.V., Kravtsov S.A., Matorin O.V. Autotransplantation of the gastro-omentum flap in the treatment and rehabilitation of cancer patients. *Annaly hirurgii* = *Annals of Surgery*; 1997(2):38–42. (In Russ.)].
37. Bayles S.W., Hayden R.E. Gastro-omental free flap reconstruction of the head and neck. *Arch Facial Plast Surg* 2008;10(4):255–9. DOI: 10.1001/archfaci.10.4.255.
38. Поляков А.П., Каприн А.Д., Ратушный М.В. и др. Способ устранения дефекта полости рта и языка

- сложносоставным свободным «химерным» реваскуляризованным, реиннервированным кожно-мышечным лоскутом после тотальной глоссэктомии. Опухоли головы и шеи 2017;(3):13–18. [Polyakov A.P., Kaprin A.D., Ratushny M.V. et al. A method for eliminating the defect of the oral cavity and tongue with a composite free “chimeric” revascularized, reinnervated skin-muscle flap after total glossectomy. Opuholi golovy i shei = Head and neck tumors. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2222-1468-2017-7-3-12-18.
39. Yang G., Chen B., Gao W. et al. Forearm free skin flap transplantation. Natl Med J China 1981;61:139–41. DOI: 10.1016/s0007-1226(97)91363-1.
 40. Song R., Gao Y. The forearm flap. Clin Plast Surg 1982;9(1):21–6.
 41. Brown J.S., Rogers S.N., Lowe D. A comparison of tongue and soft palate squamous cell carcinoma treated by primary surgery in terms of survival and quality of life outcomes. Int J Oral Maxillofac Surg 2006;35(3):208–14. DOI: 10.1016/j.ijom.2005.09.005.
 42. Borggreven P.A., Verdonck-de Leeuw I.M., Rinkel R.N. et al. Swallowing after major surgery of the oral cavity or oropharynx: A prospective and longitudinal assessment of patients treated by microvascular soft tissue reconstruction. Head Neck 2007;29:638–47. DOI: 10.1002/hed.20582.
 43. Кропотов М.А., Соболевский В.А., Лысов А.А. и др. Использование подподбородочного и лучевого лоскутов для реконструкции при раке слизистой оболочки полости рта. Злокачественные опухоли 2018;3:39–48. [Kropotov M.A., Sobolevsky V.A., Lysov A.A. et al. The use of subcutaneous and radial flaps for reconstruction in cancer of the oral mucosa. Zlokachestvennye opuholi = Malignant Tumours 2018;3:39–48. (In Russ.)]. DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3-39-48.
 44. Раджабова З.А., Ракитина Д.А., Гурин А.В. и др. Реконструктивно-пластические операции у пациентов со злокачественными новообразованиями языка, слизистой дна полости рта, виды пластики. Опухоли головы и шеи 2015;5(1):15–8. [Rajabova Z.A., Rakitina D.A., Gurin A.V. et al. Reconstructive plastic surgery in patients with PTSD of the tongue, oral mucosa, types of plastic surgery. Opuholi golovy i shei = Head and neck tumors. 2015;5(1):15–8. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2222-1468-2015-1-15-18.
 45. Nguyen K.A., Bui T.X., Van Nguyen H., Wein R.O. Progressive functional improvement in hemiglossectomy defects reconstructed with radial forearm free flap at 6-months. Am J Otolaryngol 2018;39(3):317–20. DOI: 10.1016/j.amjoto.2018.03.021.
 46. Grammatica A., Piazza C., Pellini R. et al. Free flaps for advanced oral cancer in the “older old” and “oldest old”: a retrospective multi-institutional study. Front Oncol 2019;9:604. DOI: 10.3389/fonc.2019.00604.
 47. Zhang C., Sun J., Zhu H. et al. Microsurgical free flap reconstructions of the head and neck region: 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.
 48. Wang C., Fu G., Liu F. Perioperative risk factors that predict complications of radial forearm free flaps in oral and maxillofacial reconstruction. Br J Oral Maxillofac Surg 2018;56(6):514–9. DOI: 10.1016/j.bjoms.2018.04.015.
 49. Song Y.G., Chen G.Z., Song Y.L. The free thigh flap: a new free flap concept based on the septocutaneous artery. Br J Plast Surg 1984;37(2):149–59. DOI: 10.1016/0007-1226(84)90002-x.
 50. Chen H., Tang Y. Anterolateral thigh flap: an ideal soft tissue flap. Clin Plast Surg 2003;30:383–401. DOI: 10.1016/s0094-1298(03)00040-3.
 51. Seth R., Manz R., Dahan I. et al. Comprehensive analysis of the anterolateral thigh flap anatomy. Arch Facial Plast Surg 2011;13:347–54. DOI: 10.1001/archfacial.2011.16.
 52. Wolff K., Kesting M., Thurmuller P. et al. The anterolateral thigh as a universal donor site for soft tissue reconstruction in maxillofacial surgery. J Craniomaxillofac Surg 2006;34:323–31. DOI: 10.1016/j.jcms.2006.04.002.
 53. Карпенко А.В., Сибгатуллин Р.Р., Белова Е.Н. и др. Анатомическая вариативность переднелатерального бедренного лоскута. Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова 2016;11(1):64–9. [Karpenko A.V., Sibgatullin R.R., Belova E.N. et al. Anatomical variability of the anterolateral femoral flap. Vestnik Nacional'nogo mediko-hirurgicheskogo centra im. N.I. Pirogova = Bulletin of the National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov 2016;11(1):64–9. (In Russ.)].
 54. Luo S., Raffoul S., Luo J. et al. Anterolateral thigh flap: a review of 168 cases. Microsurgery 1999;19:232–8. DOI: 10.1002/(sici)1098-2752(1999)19:5<232::aid-micr5>3.0.co;2-s.
 55. Wei F., Jain V., Celik N. et al. Have we found the ideal soft-tissue flap? An experience with 672 anterolateral thigh flap. Plast Reconstr Surg 2002;109:2219–6.
 56. Kimata Y., Uchiyama K., Ebihara S. et al. Anatomic variations a western population and technical problems of the anterolateral thigh flap: a report of 74 cases. Plast Reconstr Surg 1998;102:1517–23. DOI: 10.1097/00006534-200206000-00007.
 57. McCarthy J.L., Corey A.S., El-Deiry M.W. et al. Imaging of surgical free flaps in head and neck reconstruction. AJNR Am J Neuroradiol 2019;40(1):5–13. DOI: 10.3174/ajnr.A5776.
 58. Spoerl S., Schoedel S., Spanier G. et al. A decade of reconstructive surgery: outcome and perspectives of free tissue transfer in the head and neck. Experience of a single center institution. Oral Maxillofac Surg 2020;24(2):173–9. DOI: 10.1007/s10006-020-00838-7.
 59. Chien C.Y., Su C.Y., Hwang C.F. Ablation of advanced tongue or base of tongue cancer and reconstruction with free flap: Functional outcomes. Eur J Surg Oncol 2006;32(3):353–7. DOI: 10.1016/j.ejso.2005.12.010.
 60. Kapur K., Garrett N., Fischer E. Effects of oral anesthesia on food manipulation during mastication. Arch Oral Biol 1990;35:397–403. DOI: 10.1016/0003-9969(90)90187-f.
 61. Baas M., Duraku L.S., Corten E.M., Mureau M.A. A systematic review on the sensory reinnervation of free flaps for tongue reconstruction: Does improved sensibility imply functional benefits? J Plast Reconstr Aesthet Surg 2015;68(8):1025–35. DOI: 10.1016/j.bjps.2015.04.020.
 62. Haughey B.H. Tongue reconstruction: concepts and practice. Laryngoscope 1993;103:1132–41. DOI: 10.1288/00005537-199310000-00010.
 63. Husso A., Mäkitie A.A., Vuola J. et al. Evolution of head and neck microvascular reconstructive strategy at an academic centre: An 18-year review. J Reconstr Microsurg 2016;32(4):294–300. DOI: 10.1055/s-0035-1571248.
 64. Lyos A.T., Evans G.R., Perez D., Schusterman M.A. Tongue reconstruction: Outcomes with the rectus abdominis flap. Plast Reconstr Surg 1999;103(2):442–7. DOI: 10.1097/00006534-199902000-00011.
 65. Yousif N.J., Dzwierzynski W.W., Sanger J.R. et al. The innervated gracilis musculocutaneous flap for total tongue reconstruction. Plast Reconstr Surg 1999;104:916–21. DOI: 10.1097/00006534-199909040-00004.
 66. Janik S., Pyka J., Stanisiz I. et al. Use of the myocutaneous serratus anterior free flap for reconstruction after salvage glossectomy. Eur Arch Otorhinolaryngol 2019;276(2):559–66. DOI: 10.1007/s00405-018-5245-4.
 67. Yun I.S., Lee D.W., Lee W.J. et al. Correlation of neotongue volume changes with functional outcomes after long-term follow-up of total glossectomy. J Craniofac Surg 2010;21:111–6. DOI: 10.1097/SCS.0b013e3181c46692.
 68. Kimata Y., Sakuraba M., Hishinuma S. et al. Analysis of the relations

- between the shape of the reconstructed tongue and postoperative functions after subtotal or total glossectomy. *Laryngoscope* 2003;113(5):905–9.
DOI: 10.1097/00005537-200305000-00024.
69. Lin D.T., Yarlagadda B.B., Sethi R.K.V. et al. Long-term functional outcomes of total glossectomy with or without total laryngectomy. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2015;141(9):797–803.
DOI: 10.1001/jamaoto.2015.1463.
70. Vincent A., Kohler S., Lee T.S. et al. Free-flap reconstruction of the tongue. *Semin Plast Surg* 2019;33(1):38–45.
DOI: 10.1055/s-0039-1677789.
71. Rihani J., Lee T., Ducic Y. Secondary onlay free flap reconstruction of glossectomy defects following initial successful flap restoration. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2013;149(2):232–4.
DOI: 10.1177/0194599813486882.
72. Yang R., Wu X., Kumar P.A. et al. Application of chimerical ALT perforator flap with vastus lateralis muscle mass for the reconstruction of oral and submandibular defects after radical resection of tongue carcinoma: a retrospective cohort study. *BMC Oral Health* 2020;20(1):94.
DOI: 10.1186/s12903-020-01066-x.
73. Kadota H., Fukushima J., Yoshida S. et al. Larynx-preserving reconstruction after extended base of the tongue resection. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2020;73(4):740–8.
DOI: 10.1016/j.bjps.2019.11.018.
74. Calcaterra T.C. Laryngeal suspension after supraglottic laryngectomy. *Arch Otolaryngol* 1971;94:306–9.
DOI: 10.1001/archotol.1971.00770070498003.
75. Goode R.L. Laryngeal suspension in head and neck surgery. *Laryngoscope* 1976;86:349–55.
DOI: 10.1288/00005537-197603000-00004.
76. Weber R.S., Ohlms L., Bowman J. et al. Functional results after total or near total glossectomy with laryngeal preservation. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1991;117:512–5. DOI: 10.1001/archotol.1991.01870170058013.
77. Kurosawa K., Imai T., Matsumoto K. et al. A novel laryngeal preservation technique following total glossectomy with hyoid bone resection. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 2018;6(4):1756.
DOI: 10.1097/GOX.0000000000001756.
78. Han A.Y., Kuan E.C., Mallen-St Clair J. et al. Total glossectomy with free flap reconstruction: Twenty-year experience at a tertiary medical center. *Laryngoscope* 2019;129:1087–92.
DOI: 10.1002/lary.27579.

Вклад авторов

А.В. Мордовский: обзор литературы по теме статьи, написание и научное редактирование статьи;

А.П. Поляков: научное редактирование статьи.

Authors' contribution

A.V. Mordovskiy: reviewed relevant literature, article writing and scientific editing of the article;

A.P. Polyakov: scientific editing of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.В. Мордовский / A.V. Mordovsky: <https://orcid.org/0000-0002-8500-8620>

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

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: 28.03.2021. Принята к публикации: 05.05.2021.

Article submitted: 28.03.2021. Accepted for publication: 05.05.2021.

DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-3-104-108



Клинический случай лечения пациента с зернистоклеточной опухолью гортани (опухолью Абрикосова)

З.А.-Г. Раджабова, М.А. Котов, М.А. Раджабова, О.И. Пономарева, А.С. Артемьева, В.А. Кушнарв

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 – представить клинический случай радикального хирургического лечения зернистоклеточной опухоли гортани с инвазией в перстневидный хрящ и щитовидную железу и показать важность патоморфологической диагностики.

Клиническое наблюдение. Женщина европейского происхождения, 47 лет, в течение 8 мес отмечала прогрессирующую осиплость голоса. Проводился анализ клинических, лабораторных, радиологических и патоморфологических данных. На предоперационном этапе опухоль была верифицирована как плоскоклеточная высокодифференцированная карцинома (стадия cT4aN0M0). При эндоскопическом исследовании обнаружена экзофитная часть новообразования с инфильтративным основанием и мелкобугристой поверхностью, розоватого цвета, с явлениями дискератоза и признаками инвазии в хрящ. В ходе патоморфологического исследования биоптата выявлен плоскоклеточный высокодифференцированный ороговевающий рак. Выполнены ларинго- и тиреоидэктомия с селективной шейной лимфодиссекцией. По данным патоморфологического и иммуногистохимического исследований операционного материала верифицирована зернистоклеточная опухоль гортани (опухоль Абрикосова), удаленная в пределах здоровых тканей (R0).

Заключение. Представленный клинический случай такой редкой патологии, как зернистоклеточная опухоль гортани, показывает важность патоморфологической диагностики и использования дополнительных иммуногистохимических методов исследования для постановки точного диагноза и дифференциальной диагностики плоскоклеточной карциномы и опухоли Абрикосова.

Ключевые слова: зернистоклеточная опухоль, гранулярноклеточная опухоль, опухоль Абрикосова, опухоль гортани

Для цитирования: Раджабова З.А.-Г., Котов М.А., Раджабова М.А. и др. Клинический случай лечения пациента с зернистоклеточной опухолью гортани (опухолью Абрикосова). Опухоли головы и шеи 2021;11(3):104–8. DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-3-104-108.

A clinical case of treatment of a patient with laryngeal granular cell (Abrikossoff) tumor

Z.A.-G. Radzhabova, M.A. Kotov, M.A. Radzhabova, O.I. Ponomareva, A.S. Artemieva, V.A. Kushnarev

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 – present a clinical case of radical surgical treatment of a laryngeal granular cell tumor with invasion of cricoid cartilage and thyroid gland and show the importance of pathomorphological diagnosis.

Case report. A 47-year-old woman of European origin complained of progressive hoarseness that lasted for 8 months. We analyzed her clinical, laboratory, radiological, and pathomorphological data. At the preoperative stage, the tumor was classified as well differentiated squamous cell carcinoma (stage cT4aN0M0). Endoscopic examination revealed the exophytic part of the tumor with an infiltrative base and tuberos surface, pinkish, with signs of dyskeratosis and tumor invasion to the cartilage. Pathomorphological examination of biopsy specimens demonstrated well differentiated keratinizing squamous cell carcinoma. The patient has undergone laryngectomy, thyroidectomy, and selective cervical lymph node dissection. Pathomorphological and immunohistochemical examinations of surgical material verified granular cell tumor of the larynx (Abrikosov's tumor) that was excised within healthy tissues (R0).

Conclusion. The presented clinical case of such a rare pathology as a granular cell tumor of the larynx shows the importance of pathomorphological diagnosis and the use of additional immunohistochemical research methods for making an accurate diagnosis and differential diagnosis of squamous cell carcinoma and Abrikossoff tumor.

Kew words: granular cell tumor, Abrikossoff tumor, laryngeal tumor

For citation: Radzhabova Z.A.-G., Kotov M.A., Radzhabova M.A. et al. A clinical case of treatment of a patient with laryngeal granular cell (Abrikossoff) tumor. *Opukholi golovy i shei* = Head and Neck Tumors 2021;11(3):104–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-3-104-108.

Введение

Зернистоклеточная (гранулярноклеточная) опухоль (опухоль Абрикосова) относится к редким новообразованиям, предположительно нейроэктодермального происхождения [1]. В более чем 50 % случаев она располагается в области головы и шеи [2, 3]. В гортани данная опухоль встречается в 3–10 % всех случаев заболевания [4].

Опухоль Абрикосова можно обнаружить в любой части тела, но в основном она локализуется в области головы и шеи [2]. Данный вид новообразований имеет схожую гистологическую структуру с плоскоклеточной карциномой, поскольку поражение часто проявляется псевдоэпителиоматозной гиперплазией, а в соединительной ткани обнаруживаются островки эпителия. Это может вызвать затруднение при постановке диагноза [5]. Зернистоклеточная опухоль и плоскоклеточный рак имеют несколько общих гистологических признаков: поверхностную псевдоэпителиоматозную гиперплазию и отсутствие нормальных митозов [6], что также усложняет дифференциальную диагностику. В ряде случаев это приводит к необоснованному и травматичному лечению. Иммуногистохимическое исследование позволит уточнить гистогенез опухоли [5].

Мы представляем клинический случай хирургического лечения зернистоклеточной опухоли гортани с разрушением хрящей, которая по результатам предоперационного обследования трактовалась как местно-распространенная плоскоклеточная карцинома.

Клинический случай

Женщина европейского происхождения, 47 лет. В течение 18 мес отмечала прогрессирующую осиплость голоса. При осмотре шеи патологии не выявлено.

Результаты эндоскопического исследования гортани: инфильтрация голосовых складок, преимущественно справа, с явлениями дискератоза, инфильтративные изменения передней комиссуры с переходом на надгортанник и переднюю часть подголосового отдела. В этом отделе обнаружена экзофитная часть опухоли с инфильтративным основанием и мелкобугристой поверхностью, розоватого цвета, с явлениями дискератоза и признаками инвазии в хрящ.

При патоморфологическом исследовании биоптата выявлены фрагменты слизистой оболочки, выстланной многослойным плоским неороговевающим эпителием

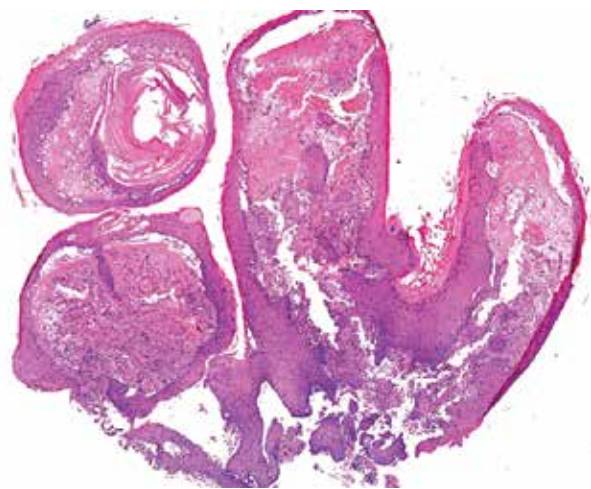


Рис. 1. Микропрепарат биоптата опухоли гортани, окраска гематоксилином и эозином. $\times 4$

Fig. 1. Examination of a biopsy of a laryngeal tumor, hematoxylin and eosin staining. $\times 4$.

с реактивными изменениями. Наблюдается псевдоэпителиоматозная гиперплазия с увеличением ядерно-цитоплазматического соотношения в клетках (рис. 1). Процесс верифицирован как высокодифференцированный плоскоклеточный ороговевающий рак. Иммуногистохимическое исследование не проводилось в связи с недостаточным количеством материала.

По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) мягких тканей шеи с внутривенным контрастированием выявлен нечетко очерченный опухолевый инфильтрат, формирующий бугристые экзофитные разрастания (рис. 2). Опухоль размерами $12 \times 13 \times 17$ мм распространяется на 4 мм на передние отделы голосовых складок и подголосовую полость, разрушает перстневидный хрящ по средней линии. Патологический процесс охватывает подязычные мышцы и перешеек щитовидной железы (проникает на глубину 5 мм).

Данные ультразвукового исследования лимфатических узлов шеи и КТ грудной и брюшной полостей не подтвердили наличия метастазов, что позволило определить стадию опухолевого процесса, согласно 7-му изданию руководства Американского объединенного комитета по исследованию рака (American Joint Committee on Cancer, AJCC) и международной классификации TNM (Tumor, Nodus and Metastasis) 8-го пересмотра, как cT4aN0M0. После обсуждения данного клинического случая на заседании



Рис. 2. Магнитно-резонансная томография мягких тканей шеи с внутривенным контрастированием: а — режим T1, аксиальная проекция. Опухоль гортани с разрушением перстневидного хряща и выходом в мягкие ткани; б — режим T2, аксиальная проекция. Внутрисветовая часть первичной опухоли (экстраларингеальный вид), контур хряща отсутствует; в — сагиттальная проекция, T2. Первичная опухоль

Fig. 2. Contrast-enhanced magnetic resonance images of soft tissue of the neck: а — T1-weighted image, axial view. Laryngeal tumor with destructed cricoid cartilage invading soft tissue; б — T2-weighted image, axial view. Intraluminal part of the primary tumor (extralaryngeal view); no cartilage contour; в — T2-weighted image, sagittal view. Primary tumor

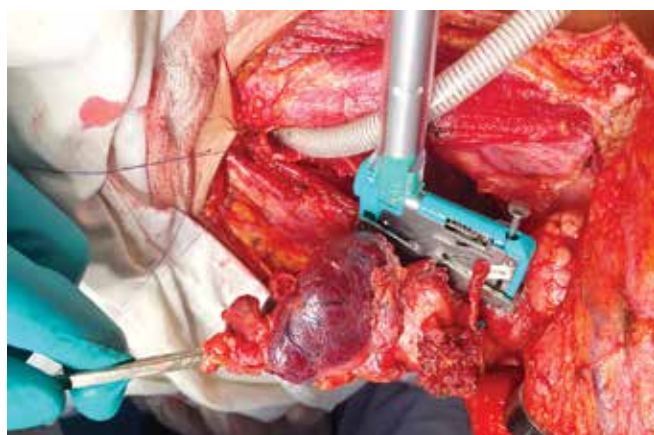


Рис. 3. Расширенная ларингэктомия

Fig. 3. Extended laryngectomy

мультидисциплинарной комиссии в соответствии с мировыми и отечественными клиническими рекомендациями пациентке выполнено хирургическое лечение: ларингэктомия (рис. 3), тиреоидэктомия и селективная шейная лимфодиссекция (IV, VI и VII уровни).

Послеоперационный период протекал без осложнений. Дренажи с области послеоперационной раны на шее были удалены на 7-е сутки. Питание пациентки в течение 5 сут после операции осуществлялось парентерально, через периферическую вену (периферический катетер — 1800 мл/сут), на 6–7-е сутки — через назогастральный зонд. В связи с отсутствием признаков несостоятельности шва гортаноглотки зонд удален на 7-е сутки после хирургического лечения. Пациентка переведена на пероральное питание.

По данным патоморфологического исследования операционного материала (рис. 4) верифицирована зернисто-клеточная опухоль гортани размером 1,5 см, разрушающая щитовидный хрящ и распространяющаяся на мягкие

ткани, окружающие гортань. Края резекции вне опухоли. Метастазы в лимфатических узлах отсутствовали. Результаты иммуногистохимического исследования: S100 положителен, TTF-3, HMB-45, CD56, мультицитокератин (AE1/AE3) отрицательны. Экспрессия белка Ki-67 составляет 1 %.

Спустя 1 мес после хирургического лечения пациентке выполнена контрольная МРТ мягких тканей шеи с внутривенным контрастированием (рис. 5). Данных, свидетельствующих о рецидиве, не получено.

Обсуждение

Зернистоклеточная опухоль впервые была описана в 1926 г. советским врачом-патологоанатомом, академиком А.И. Абрикосовым [7]. Наиболее часто данный вид новообразований встречается в области головы и шеи [2, 3]. В гортани зернистоклеточная опухоль локализуется в менее чем 10 % случаев [4].

В представленном клиническом случае в ходе патоморфологического исследования биоптата были выявлены псевдоэпителиоматозная гиперплазия и увеличение ядерно-цитоплазматического соотношения в клетках. Эти признаки также характерны для плоскоклеточной карциномы [5], что затрудняет постановку диагноза. В то же время отсутствие ядерной гиперплазии и полиморфизма и наличие зернистых клеток позволяют провести дифференциальную диагностику [6]. Наличие окрашивания при иммуногистохимическом исследовании S100 SOX10, CD68 [8], NSE, CD56 и EMA позволяет дифференцировать зернистоклеточную опухоль и плоскоклеточный рак. В представленном клиническом случае для этих целей использовались маркеры S100 и CD56. Экспрессия маркера Ki-67, которая прямо коррелирует с пролиферативной активностью клеток, позволяет косвенно сделать вывод о злокачественности опухолей, имеющих высокий

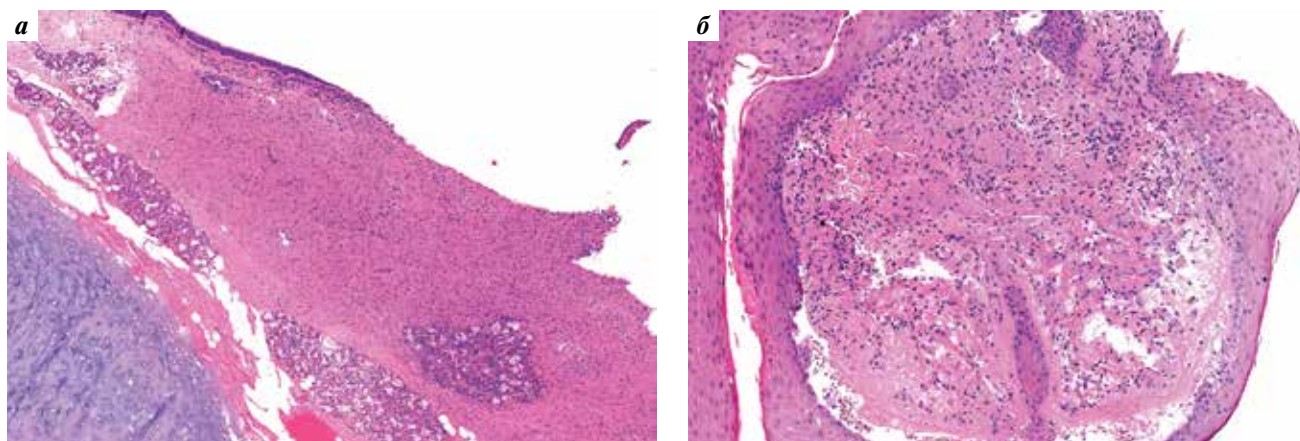


Рис. 4. Микропрепарат гортани, окраска гематоксилином и эозином: а — $\times 4$; б — $\times 10$. Зернистоклеточная опухоль гортани. Выявляются крупные эозинофильные клетки с зернистым строением цитоплазмы

Fig. 4. Examination of the larynx specimen, hematoxylin and eosin staining: а — $\times 4$; б — $\times 10$. Granular cell tumor of the larynx. Large eosinophilic cells with a granular structure of the cytoplasm

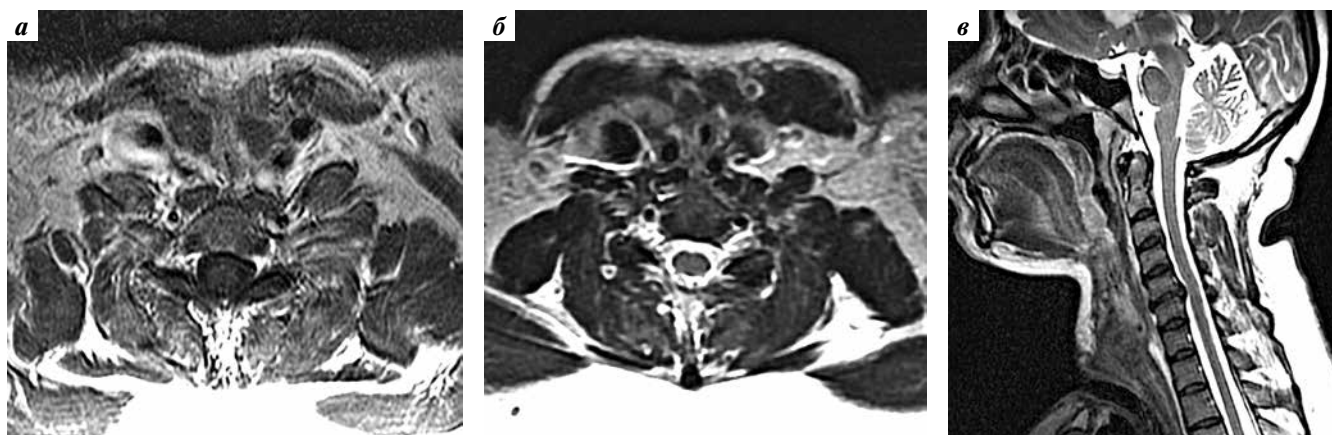


Рис. 5. Магнитно-резонансная томография мягких тканей шеи с внутривенным контрастированием, выполненная через 1 мес после хирургического лечения: а — режим T1, аксиальная проекция. Серомы в ложе щитовидной железы; б — режим T2, аксиальная проекция. Область ложа удаленной опухоли, сформированная глотка, рецидива нет; в — режим T2, сагиттальная проекция. Данных, подтверждающих рецидив опухоли, нет

Fig. 5. Contrast-enhanced magnetic resonance images of soft tissue of the neck made 1 month postoperatively: а — T1-weighted image, axial view. Seromas in the bed of the thyroid gland; б — T2-weighted image, axial view. Bed of the removed tumor, formed pharynx, no recurrence; в — T2-weighted image, sagittal view. No evidence of tumor recurrence

индекс пролиферации. При оценке данного индекса также учитываются морфологические особенности и показатели экспрессии других иммуногистохимических маркеров.

Гистологическое исследование операционного материала выявило отрицательные края резекции. По данным литературы, вероятность локального рецидива при отрицательных краях резекции составляет 2–3 % [10], а при позитивных — 21 % [11].

Заключение

Представленный клинический случай такой редкой патологии, как зернистоклеточное новообразование гортани, демонстрирует важность патоморфологической диагностики и использования дополнительных иммуногистохимических методов исследования для постановки точного диагноза и дифференциальной диагностики плоскоклеточной карциномы и опухоли Абрикосова.

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

1. Sobel H.J., Marquet E. Granular cells and granular cell lesions. *Pathology Annual* 1974;9:43.
2. Berkowitz S.F., Hirsh B.C., Vonderheid E. Granular cell tumor: a great masquerader. *Cutis* 1985;35(4):355–6.
3. Strong E.W., McDivitt R.W., Brasfield R.D. Granular cell myoblastoma. *Cancer* 1970;25(2):415–22. DOI: 10.1002/1097-0142(197002)25:2<415:aid-cncr2820250221>3.0.co;2-t.
4. Lazar R.H., Younis R.T., Kluka E.A. et al. Granular cell tumor of the larynx: report of two pediatric cases. *Ear Nose Throat J* 1992;71(9):440–3.
5. Cree I.A., Bingham B.J.G., Ramesar K.C.R.B. Granular cell tumour of the larynx. *J Laryngol Otol* 1990;104(2):159–61. DOI: 10.1017/s0022215100112162.
6. Robb P.J., Girling A. Granular cell myoblastoma of the supraglottis. *J Laryngol Otol* 1989;103(3):328–30. DOI: 10.1017/s0022215100108849.
7. Abrikosoff A. Myoma, starting with the discretionary skeletal muscles. *Virchows Arch Pathol Anat Physiol Klin Med* 1926;260(1):215–33.
8. Le B.H., Boyer P.J., Lewis J.E., Kapadia S.B. Granular cell tumor: immunohistochemical assessment of inhibin- α , protein gene product 9.5, S100 protein, CD68, and Ki-67 proliferative index with clinical correlation. *Arch Pathol Lab Med* 2004;128(7):771–5. DOI: 10.1043/1543-2165(2004)128<771: GCTIAO>2.0.CO;2.
9. Gurzu S., Ciortea D., Tamasi A. The immunohistochemical profile of granular cell (Abrikosoff) tumor suggests an endomesenchymal origin. *Archives of dermatological research*. 2015;307(2):151–7. DOI: 10.1007/s00403-014-1505-3.
10. Compagno J., Hyams V.J., Ste-Marie P. Benign granular cell tumors of the larynx: a review of 36 cases with clinicopathologic data. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology* 1975;84(3):308–14. DOI: 10.1177/000348947508400304.
11. Alessi D.M., Zimmerman M.C. Granular cell tumors of the head and neck. *Laryngoscope* 1988;98(8):810–4. DOI: 10.1288/00005537-198808000-00003.

Вклад авторов

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

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

О.И. Пономарева: выполнение магнитно-резонансной томографии;

А.С. Артемьева, В.А. Кушнарев: выполнение патоморфологического исследования.

Authors' contribution

Z.A.-G. Radzhabova, M.A. Kotov: reviewed relevant publications, analysis of the obtained data, article writing;

M.A. Radzhabova: reviewed relevant publications;

O.I. Ponomareva: performing magnetic resonance imaging;

A.S. Artemieva, V.A. Kushnarev: performing a pathomorphological study.

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

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

А.С. Артемьева / A.S. Artemieva: <https://orcid.org/0000-0002-2948-397X>

В.А. Кушнарев / V.A. Kushnarev: <https://orcid.org/0000-0003-4608-934>

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.

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: 25.02.21. **Принята к публикации:** 29.04.2021.

Article submitted: 25.02.21. **Accepted for publication:** 29.04.2021.

DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-3-109-114



Индукционная химиотерапия с включением доцетаксела и доксорубина и последующей протонной лучевой терапией при платинорезистентной нерезектабельной синоназальной недифференцированной карциноме

А.А. Качмазов¹, Л.В. Болотина¹, А.Л. Корниецкая¹, В.А. Толстов², А.А. Феденко¹

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

²ГБУ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина»; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 5

Контакты: Андрей Александрович Качмазов andrewkachmazov@gmail.com

Синоназальная недифференцированная карцинома представляет собой редкое и агрессивное новообразование и имеет крайне неблагоприятный прогноз. В подавляющем большинстве случаев данная опухоль исходно нерезектабельна в связи с характерным для нее быстрым локальным ростом. Постановка верного морфологического диагноза невозможна без тщательной дифференциальной диагностики ряда низкодифференцированных опухолей полости носа и околоносовых пазух. В литературе описаны лишь единичные клинические наблюдения и приведены результаты небольшого количества ретроспективных исследований. В связи с отсутствием статистически значимых данных, полученных в рамках рандомизированных клинических исследований, в настоящий момент не существует общепризнанных рекомендаций по лечению синоназальной недифференцированной карциномы. Оптимальной стратегией лечения данного заболевания представляется использование агрессивного мультимодального подхода, предполагающего применение радикальной хирургии, прецизионной лучевой терапии и интенсивной химиотерапии. Возможности таргетного системного воздействия при синоназальной недифференцированной карциноме по-прежнему практически не изучены. В настоящий момент наилучшие результаты могут быть достигнуты при применении индивидуального подхода к лечению, предпочтительно в условиях многопрофильных онкологических центров с участием опытных специалистов в области онкологических заболеваний головы и шеи. В данной статье мы представляем клинический случай достижения полного радиологического ответа после индукционной химиотерапии с включением доцетаксела и доксорубина и протонной лучевой терапии на область первичной опухоли у 53-летней пациентки с исходно нерезектабельной платинорезистентной синоназальной недифференцированной карциномой.

Ключевые слова: синоназальная недифференцированная карцинома, опухоли головы и шеи, химиотерапия, индукционная химиотерапия, протонная лучевая терапия

Для цитирования: Качмазов А.А., Болотина Л.В., Корниецкая А.Л. и др. Индукционная химиотерапия с включением доцетаксела и доксорубина и последующей протонной лучевой терапией при платинорезистентной нерезектабельной синоназальной недифференцированной карциноме. Опухоли головы и шеи 2021;11(3):109–14. DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-3-109-114.

Induction chemotherapy with docetaxel and doxorubicin followed by proton beam radiation therapy for platinum-resistant unresectable sinonasal undifferentiated carcinoma

A.A. Kachmazov¹, L.V. Bolotina¹, A.L. Kornietskaya¹, V.A. Tolstov², A.A. Fedenko¹

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

²S.P. Botkin City Clinical Hospital; 5 2nd Botkinsky Dr., Moscow 125284, Russia

Contacts: Andrei Aleksandrovich Kachmazov andrewkachmazov@gmail.com

Sinonasal undifferentiated carcinoma is a rare and aggressive tumor with an extremely poor prognosis. In the vast majority of cases, this tumor cannot be resected due to its rapid local growth. Correct morphological diagnosis is impossible without a thorough differential diagnosis between sinonasal undifferentiated carcinoma and a number of low-grade tumors of the nasal cavity and paranasal sinuses. Very few case reports and retrospective studies on sinonasal undifferentiated carcinoma have been published so far. No unified widely accepted guidelines on sinonasal undifferentiated carcinoma treatment are currently available due to the lack of statistically significant data from randomized clinical trials. The optimal treatment strategy should be based on an aggressive multimodal approach involving radical surgery, precision radiation therapy, and intensive chemotherapy. The benefits of systemic targeted therapy for patients with sinonasal undifferentiated carcinoma are still unclear. The best results can be achieved by employing tailored treatment approaches preferably in multidisciplinary cancer centers, where healthcare professionals experienced in managing patients with head and neck tumors can be involved.

In this article, we report a case of complete radiological response after induction chemotherapy with docetaxel and doxorubicin and proton radiation therapy for the primary tumor area in a 53-year-old female patient with non-resectable platinum-resistant sinonasal undifferentiated carcinoma.

Key words: sinonasal undifferentiated carcinoma, head and neck cancer, chemotherapy, induction chemotherapy, proton therapy

For citation: Kachmazov A.A., Bolotina L.V., Kornietskaya A.L. et al. Induction chemotherapy with docetaxel and doxorubicin followed by proton beam radiation therapy for platinum-resistant unresectable sinonasal undifferentiated carcinoma. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2021;11(3):109–14. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-3-109-114.

Введение

Синоназальная недифференцированная карцинома (sinonasal undifferentiated carcinoma; SNUC) — это редкое агрессивное злокачественное новообразование, возникающее из эпителия полости носа и околоносовых пазух. Эта карцинома является одним из 30 гистологических подтипов синоназальных новообразований и имеет ряд морфологических характеристик, отличающих ее от других низкодифференцированных опухолей данной локализации [1, 2]. Постановка диагноза зачастую происходит уже при наличии значительной локальной распространенности опухоли в связи с ее быстрым местным ростом. В ретроспективном анализе, проведенном S.T. Gray и соавт., у всех 19 пациентов с SNUC, включенных в исследование, было первично выявлено заболевание стадии T4, среди них у 14 (74 %) больных наблюдалась инвазия опухоли в твердую мозговую оболочку (ТМО), у 12 (63 %) — в стенку глазницы [3]. По разным данным, у 10–30 % пациентов исходно выявляется метастатическое поражение шейных лимфатических узлов, в то время как отдаленные метастазы встречаются крайне редко [4].

Нерезектабельность заболевания на момент постановки диагноза, агрессивный рост опухоли и высокая частота локальных рецидивов обуславливают крайне неблагоприятный прогноз у пациентов с SNUC. По данным крупнейших метаанализов, проведенных по данной тематике, медиана общей и опухоль-специфической выживаемости не превышает 25 мес [5, 6].

Исторически SNUC относили к низкодифференцированным ольфакторным нейробластомам или не классифицировали в связи с отсутствием четких

патоморфологических критериев [7]. Н.Ф. Frierson и соавт. впервые описали данную патологию как эпителиальное новообразование с неясным гистогенезом, отсутствием плоскоклеточной или железистой дифференцировки и такими микроскопическими характеристиками, как высокая митотическая активность, обширные некрозы и васкуляризация [8].

В отличие от других низкодифференцированных плоскоклеточных и назофарингеальных карцином, в клетках SNUC в основном выявляется экспрессия низкомолекулярных цитокератинов CK8 и CAM 5.2 и отсутствует этиологическая связь с наличием вирусов Эпштейна–Барр и папилломы человека [9, 10].

В настоящий момент не существует общепринятых клинических рекомендаций по лечению SNUC, однако с учетом имеющихся данных оптимальной стратегией представляется мультимодальный подход с использованием радикальной хирургии, лучевой терапии (ЛТ) и интенсивной химиотерапии (ХТ) [5, 11].

В данной статье мы представляем наш опыт комбинированного лечения пациентки с исходно нерезектабельной местно-распространенной SNUC.

Клинический случай

Пациентка О., 53 лет, в сентябре 2018 г. обратилась в частную клинику с жалобами на носовые кровотечения, слезотечение, заложенность носа. По поводу предполагаемой фибромы было проведено нерадикальное хирургическое лечение. По результатам гистологического исследования верифицирована плоскоклеточная карцинома. Вскоре после операции в связи с продолжающимися носовыми кровотечениями и появлением болевого синдрома

выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) лицевого отдела черепа. В проекции левого решетчатого лабиринта выявлено опухолевое образование размерами $50 \times 35 \times 42$ мм с распространением в левую гайморову пазуху. При дополнительном обследовании данных, свидетельствующих о регионарном и отдаленном метастазировании, не получено.

В декабре 2018 г. пациентка обратилась в Московский научно-исследовательский институт онкологии им. П.А. Герцена, где проведен пересмотр гистологического материала. В ходе микроскопического исследования выявлены выраженный клеточный полиморфизм опухоли, высокая митотическая активность, обширные поля некроза, диффузная экспрессия CK8, а также отсутствие нейроэндокринной дифференцировки, в связи с чем новообразование было классифицировано как р63- и EBV-негативная SNUC (рис. 1).

Из-за угрозы профузного кровотечения на 1-м этапе было принято решение о проведении внутриартериальной химиоэмболизации с использованием цисплатина. Однако после 2 курсов терапии отмечены усугубление клинической симптоматики и значительный рост опухоли. По данным МРТ-исследования, проведенного в феврале 2019 г., обнаружены увеличение ранее определяемого образования (размеры $72 \times 53 \times 45$ мм) с распространением в носовую полость, клетки решетчатой кости справа, верхние и нижние носовые раковины с обеих сторон, клиновидную пазуху с разрушением костных перегородок, деструкцией носовой перегородки, деформацией медиальной и нижней стенок левой орбиты, прилеганием к медиальной стенке правой орбиты. Признаков интракраниального роста не выявлено (рис. 2).

К моменту поступления в отделение химиотерапии Московского научно-исследовательского института

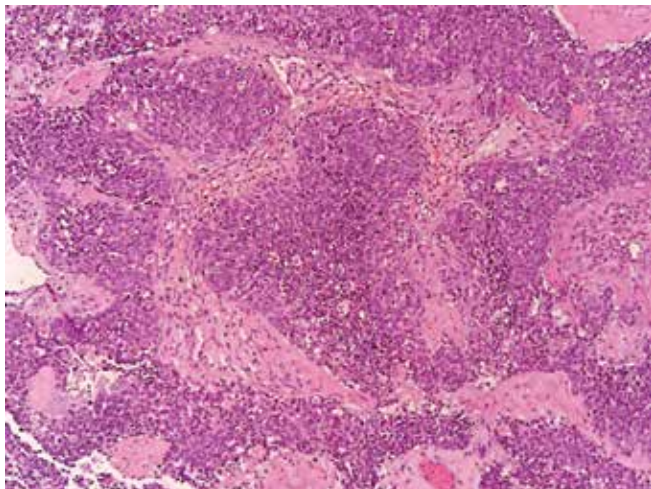


Рис. 1. Микроскопическая картина плеоморфных клеток синоназальной недифференцированной карциномы

Fig. 1. Microscopic examination: pleomorphic cells of sinonasal undifferentiated carcinoma



Рис. 2. Магнитно-резонансная картина образования в левой полости носа с деструкцией костей и инвазией в стенку глазницы

Fig. 2. Magnetic resonance images of the formation in the left nasal cavity with bone destruction and invasion into the orbital wall

онкологии им. П.А. Герцена у пациентки отмечены визуальные изменения левой подглазничной области, левосторонний экзофтальм, выраженный болевой синдром, требующий постоянного приема наркотических анальгетиков, и частый эпистаксис. С учетом нерезектабельности опухолевого процесса было принято решение о проведении индукционной ХТ с последующим обсуждением возможности ЛТ. С февраля по март 2019 г. проведены 3 курса ХТ по схеме: доцетаксел в дозе 75 мг/м^2 + доксорубицин в дозе 50 мг/м^2 в 1-й день 21-дневного цикла на фоне профилактической стимуляции Г-КСФ в межкурсовом периоде.

Клинически отмечена выраженная положительная динамика: снижение болевого синдрома, уменьшение экзофтальма, слезотечения и частоты носовых кровотечений. По данным контрольного МРТ-исследования выявлен частичный опухолевый ответ (согласно критериям RECIST 1.1). С учетом прилегания опухоли к ряду критических анатомических структур и высокого риска повреждения хиазмы при проведении стандартной фотонной ЛТ, а также с целью осуществления максимально прецизионного лечения на межотделенческом консилиуме принято решение о применении протонной ЛТ.

С мая по июнь 2019 г. в условиях Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба пациентке была проведена комбинированная радиотерапия: протонная ЛТ на область первичной опухоли (суммарная доза — 66 Гр) и профилактическая фотонная ЛТ на область шейных лимфатических узлов (суммарная доза — 46 Гр). В ходе лечения клинически значимых нежелательных явлений не наблюдалось. По данным МРТ-исследования лицевого

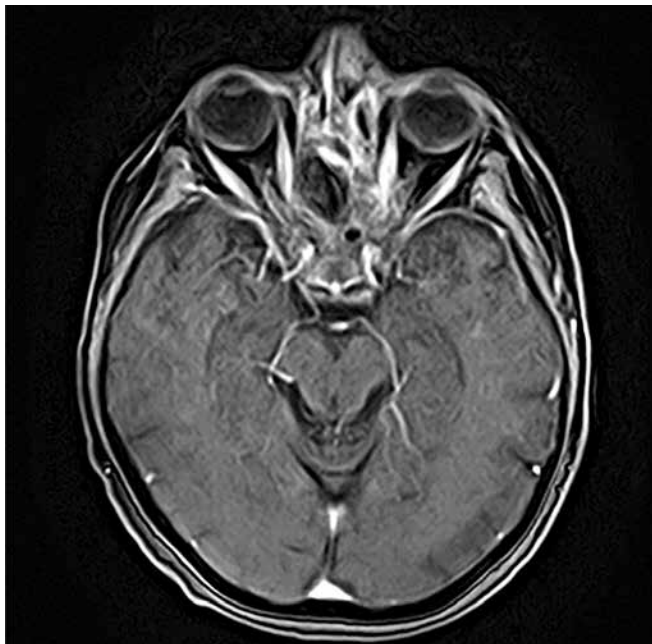


Рис. 3. Магнитно-резонансная томография пациентки О. после комбинированной радиотерапии. Полный клинический ответ на проведенную индукционную химиотерапию и протонную лучевую терапию

Fig. 3. Magnetic resonance images of the patient after combination radiotherapy. Complete clinical response to induction chemotherapy and proton radiation therapy

отдела черепа, проведенного в июле 2019 г., достигнут полный клинический опухолевый ответ (рис. 3). С учетом достигнутого результата пациентка оставлена под динамическим наблюдением.

Спустя 6 мес после лечения по данным контрольного МРТ-исследования лицевого отдела черепа выявлен местный рецидив в решетчатом лабиринте, по поводу чего предпринята попытка сальважной резекции решетчатой кости с пластикой местными тканями. После операции проведены 3 курса послеоперационной ХТ по схеме: этопозид + цисплатин. Контрольное обследование выявило продолженный рост опухоли в зоне резекции. Попытки дополнительного молекулярно-генетического тестирования для подбора индивидуального плана лечения оказались безуспешными. Опухоль определена как микросателлитно стабильная, PD-L1-, NTRK-, Her²/neu- и BRCA1- и BRCA2-негативная. В мае 2020 г. начата 3-я линия лечения гемцитабином в монорежиме, однако в связи с отсутствием объективного ответа и нарастанием болевого синдрома терапия была прервана после 2-го курса. На фоне быстрого прогрессирования заболевания и ухудшения общего статуса пациентка скончалась в августе 2020 г., через 23 мес с момента постановки диагноза.

Обсуждение

Главной причиной отсутствия общепризнанных рекомендаций по лечению SNUC является невозможность получения статистически достоверных данных

в рамках проспективных клинических исследований в связи с редкой встречаемостью данного заболевания, а также сложностью дифференциальной диагностики различных низкодифференцированных опухолей синоназальной локализации.

С учетом имеющихся данных, которые в основном представлены рядом ретроспективных анализов и одноцентровых клинических наблюдений, оптимальное лечение SNUC должно предполагать использование максимально агрессивного мультимодального подхода. Радикальная резекция с последующим проведением ЛТ или химиолучевой терапии (ХЛТ) считается стандартной тактикой лечения данного заболевания [5, 12]. В случае исходной нерезектабельности опухолевого процесса или сомнительной возможности выполнения радикального хирургического лечения альтернативой является применение индукционной ХТ с последующей ЛТ или ХЛТ. По данным анализа результатов лечения, проведенного в Онкологическом центре им. М.Д. Андерсона Техасского университета (University of Texas M.D. Anderson Cancer Center), 5-летняя общая выживаемость 16 пациентов с SNUC составила 62,5 %, при этом в 40 % случаев хирургическое вмешательство не выполнялось [13]. По другим данным, применение ХЛТ позволило улучшить отдаленные результаты лечения по сравнению с операцией, даже при достижении отрицательных краев резекции (R0) [14].

Крупный метаанализ, включавший 167 случаев SNUC из 30 исследований, показал, что наиболее часто используемые диапазоны доз ЛТ составляют от 50 до 65 Гр. Тем не менее предполагается наличие взаимосвязи с лучшим локальным контролем над заболеванием у больных, которым была реализована более высокая доза облучения: >60 Гр [15]. Более прецизионные методы радиотерапии, такие как ЛТ с модуляцией интенсивности (intensity-modulated radiotherapy, IMRT) или протонная ЛТ, связаны с уменьшением риска отсроченной токсичности, особенно постлучевой ретинопатии, при сохранении возможности увеличения суммарной дозы облучения [11, 16].

Индукционная ХТ при SNUC способствует циторедукции опухоли с возможностью достижения полного ответа [17]. По результатам анализа Национальной базы данных онкологических заболеваний (National Cancer Database), из 435 больных SNUC 72,6 % пациентов получали ХТ на том или ином этапе лечения. Чаще всего применялись платиносодержащие схемы, среди которых наиболее часто используемым цитостатиком был цисплатин [18]. A.S. Abdelmeguid и соавт. опубликовали результаты лечения 95 пациентов с SNUC, которым проводилась индукционная ХТ с последующей ХЛТ или хирургическим лечением. Полный клинический ответ на индукционную ХТ был достигнут в 6 % случаев, частичный ответ — в 61 % случаев. Пятилетняя опухоль-специфическая выживаемость

в группе индукционной ХТ и ХЛТ составила 81 % против 54 % в группе индукционной ХТ и хирургического лечения ($p = 0,001$). Стоит отметить, что полученные результаты напрямую связаны с выбором последующей за индукционной ХТ тактикой лечения: при достижении объективного ответа проводилась ХЛТ, в случае стабилизации или прогрессирования заболевания — попытка хирургического лечения. Тем не менее данные результаты свидетельствуют о прогностической роли результатов индукционной ХТ в отношении общей выживаемости пациентов [19].

К сожалению, применение таргетной терапии при SNUC в настоящий момент остается малоизученным. С целью поиска потенциальных мишеней для проведения данного лечения A. Gelbard и соавт. провели исследование 12 онкогенов и генов-супрессоров (*AKT*, *BRAF*, *CDK4*, *EGFR*, *FBXW7*, *JAK2*, *c-KIT*, *KRAS*, *PDGFR*, *PI3K*, *VEGF*, β -катенин) в 13 гистологически подтвержденных образцах SNUC. Ни один из образцов не продемонстрировал наличия активирующих мутаций [20]. При анализе 112 образцов различных синоназальных злокачественных новообразований в 5 % образцов SNUC была определена амплификация гена *FGFR1* [21]. Существуют данные о выявлении амплификации гена *ERBB2* и гиперэкспрессии HER2 в клеточной линии SNUC. Кроме того, в исследованиях *in vitro* и *in vivo* латаниб показал возможность подавления сигнального пути и привел к регрессу объема опухоли [22]. В ряде клинических случаев была продемонстрирована эффективность иммунной и таргетной терапии при на-

личии амплификации *MET* у сильно предлеченных пациентов с SNUC, что может свидетельствовать о возможности персонализированного лечения данного редкого новообразования в будущем [23, 24].

Заключение

Синоназальная недифференцированная карцинома представляет собой высокоагрессивное новообразование, имеющее неблагоприятный прогноз. На данный момент нет единых алгоритмов лечения данного заболевания. Происходящее в последнее время планомерное накопление клинического материала с применением современных методов локального воздействия способствует увеличению показателей выживаемости при данной редкой нозологии, но не отменяет необходимости дальнейших исследований, направленных на определение оптимальной последовательности комбинированной терапии и возможных мишеней для таргетного воздействия.

В настоящий момент одной из важнейших составляющих успешного лечения SNUC является грамотная и полноценная морфологическая диагностика. Тактика терапии должна вырабатываться на индивидуальной основе, предпочтительно в условиях многопрофильных онкологических центров, имеющих современное оснащение, и с участием опытных специалистов в области онкологических заболеваний головы и шеи. Приведенный в данной статье клинический случай демонстрирует потенциал применения персонализированного лечения при исходно нерезектабельной SNUC.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Turner J.H., Reh D.D. Incidence and survival in patients with sinonasal cancer: A historical analysis of population-based data. *Head Neck* 2012;34(6):877–85. DOI: 10.1002/hed.21830.
2. Bishop J.A. Newly Described Tumor Entities in Sinonasal Tract Pathology. *Head Neck Pathol* 2016;10(1):23–31. DOI: 10.1007/s12105-016-0688-7.
3. Gray S.T., Herr M.W., Sethi R.K.V. et al. Treatment outcomes and prognostic factors, including human papillomavirus, for sinonasal undifferentiated carcinoma: A retrospective review. *Head Neck* 2015;37(3):366–74. DOI: 10.1002/hed.23606.
4. Ejaz A., Weng B.M. Sinonasal undifferentiated carcinoma: clinical and pathologic features and a discussion on classification, cellular differentiation, and differential diagnosis. *Adv Anat Pathol* 2005;12(3):134–43. DOI: 10.1097/01.pap.0000163958.29032.56.
5. Chambers K.J., Lehmann A.E., Remenschneider A. et al. Incidence and survival patterns of sinonasal undifferentiated carcinoma in the United States. *J Neurol Surg Part B Skull Base* 2015;76(2):94–100. DOI: 10.1055/s-0034-1390016.
6. Van der Laan T.P., Iepma 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.
7. López-Hernández A., Vivanco B., Franchi A. et al. Genetic profiling of poorly differentiated sinonasal tumours. *Sci Rep* 2018;8(1):3998. DOI: 10.1038/s41598-018-21690-6.
8. Frierson H.F., Mills S.E., Fechner R.E. et al. Sinonasal undifferentiated carcinoma. An aggressive neoplasm derived from schneiderian epithelium and distinct from olfactory neuroblastoma. *Am J Surg Pathol* 1986;10(11):771–9.
9. Franchi A., Moroni M., Massiet D. et al. Sinonasal undifferentiated carcinoma, nasopharyngeal-type undifferentiated carcinoma, and keratinizing and non-keratinizing squamous cell carcinoma express different cytokeratin patterns. *Am J Surg Pathol* 2002;26(12):1597–604. DOI: 10.1097/00000478-200212000-00007.
10. Agaimy A., Franchi A., Lund V.J. et al. Sinonasal undifferentiated carcinoma (SNUC): from an entity to morphologic pattern and back again — a historical perspective. *Adv Anat Pathol* 2020;27(2):51–60. DOI: 10.1097/PAP.0000000000000258.
11. Al-Mamgani A., van Rooij P., Mehilal R. et al. Combined-modality treatment improved outcome in sinonasal undifferentiated carcinoma: single-institution experience of 21 patients

- and review of the literature. Eur Arch Otorhinolaryngol 2013;270(1):293–9. DOI: 10.1007/s00405-012-2008-5.
12. De Bonnecaze G., Verillaud B., Chaltiel L. et al. Clinical characteristics and prognostic factors of sinonasal undifferentiated carcinoma: a multicenter study. Int Forum Allergy Rhinol 2018;8(9):1065–72. DOI: 10.1002/alr.22143.
 13. Rosenthal D.I., Barker J.L., El-Naggar A.K. et al. Sinonasal malignancies with neuroendocrine differentiation. Cancer 2004;101(11):2567–73. DOI: 10.1002/cncr.20693.
 14. Lin E.M., Sparano A., Spalding A. et al. Sinonasal undifferentiated carcinoma: a 13-year experience at a single institution. Skull Base 2010;20(2):61–7. DOI: 10.1055/s-0029-1236165.
 15. Reiersen D.A., Pahilan M.E., Devaiah A.K. Meta-analysis of Treatment Outcomes for Sinonasal Undifferentiated Carcinoma. Otolaryngol Neck Surg 2012;147(1):7–14. DOI: 10.1177/0194599812440932.
 16. Tanzler E.D., Morris C.G., Orlando C.A. et al. Management of sinonasal undifferentiated carcinoma. Head Neck 2008;30(5):595–9. DOI: 10.1002/hed.20748.
 17. Musy P.Y., Reibel J.F., Levine P.A. Sinonasal undifferentiated carcinoma: the search for a better outcome. Laryngoscope 2002;112(8):1450–5. DOI: 10.1097/00005537-200208000-00023.
 18. Khan M.N., Konuthula N., Parasher A. et al. Treatment modalities in sinonasal undifferentiated carcinoma: an analysis from the national cancer database. Int Forum Allergy Rhinol 2017;7(2):205–10. DOI: 10.1002/alr.21861.
 19. Abdelmeguid A.S., Bell D., Hanna E.Y. Sinonasal undifferentiated carcinoma. Curr Oncol Rep 2019;21(3):26. DOI: 10.1007/s11912-019-0776-4.
 20. Gelbard A., Hale K.S., Takahashi Y. et al. Molecular profiling of sinonasal undifferentiated carcinoma. Head Neck 2014;36(1):15–21. DOI: 10.1002/hed.23267.
 21. Schröck A., Göke F., Wagner P. et al. Fibroblast growth factor receptor-1 as a potential therapeutic target in sinonasal cancer. Head Neck 2014;36(9):1253–7. DOI: 10.1002/hed.23443.
 22. Takahashi Y., Lee J., Pickering C. et al. Human epidermal growth factor receptor 2/neu as a novel therapeutic target in sinonasal undifferentiated carcinoma. Head Neck 2016;38(Suppl 1):E1926–E1934. DOI: 10.1002/hed.24350.
 23. Robinson H., Green M., Radkar G. et al. Targeting MET amplification with crizotinib in a case of sinonasal undifferentiated carcinoma. Cancer Invest 2021;39(3):235–9. DOI: 10.1080/07357907.2021.1884695.
 24. Denaro N., Merlano M., Numico G. et al. Complete response to immunotherapy in sinonasal undifferentiated carcinoma. Tumori 2021; 3008916211026971. DOI: 10.1177/03008916211026971.

Вклад авторов

А.А. Качмазов: написание текста рукописи, проведение лечения, получение данных для анализа, анализ полученных данных;
Л.В. Болотина, А.А. Феденко: научное редактирование, научное консультирование, анализ полученных данных;
А.Л. Корниетская: разработка тактики лечения, анализ полученных данных, научное консультирование;
В.А. Толстов: получение данных для анализа, оформление иллюстративного материала.

Authors' contribution

A.A. Kachmazov: article writing, treatment, obtaining data for analysis, analysis of the obtaining data;
L.V. Bolotina, A.A. Fedenko: scientific editing of the article, performed scientific consulting, analysis of the obtaining data;
A.L. Kornetskaya: development of treatment tactics, analysis of the obtained data, performed scientific consulting;
V.A. Tolstov: obtaining data for analysis, design of the illustrative material.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.А. Качмазов / A.A. Kachmazov: <https://orcid.org/0000-0001-5530-3234>
Л.В. Болотина / L.V. Bolotina: <https://orcid.org/0000-0003-4879-2687>
А.Л. Корниетская / A.L. Kornetskaya: <https://orcid.org/0000-0003-0092-0459>
В.А. Толстов / V.A. Tolstov: <https://orcid.org/0000-0001-6917-6520>
А.А. Феденко / A.A. Fedenko: <https://orcid.org/0000-0353-4472-5600>

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: 02.09.2021. **Принята к публикации:** 28.09.2021.

Article submitted: 02.09.2021. **Accepted for publication:** 28.09.2021.

DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-3-115-121



Гигантская экстрадуральная дермоидная киста в правой теменно-затылочной области с облитерацией поперечного синуса

К.А. Белозерских¹, Г.Ю. Евзиков²

¹ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 115446 Москва, Коломенский пр-д, 4;

²Клиника нервных болезней им. А.Я. Кожевникова Университетской клинической больницы № 3 ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России; Россия, 119021 Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1

Контакты: Константин Александрович Белозерских soffar777@gmail.com

Цель работы – представить клинический случай гигантской экстрадуральной дермоидной кисты, приведшей к пространственной эрозии затылочной кости и нижних отделов теменной кости справа у женщины 48 лет, что является редкостью.

Клиническое наблюдение. Пациентка Г., 48 лет, поступила в нейрохирургическое отделение Клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова Университетской клинической больницы № 3 Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова 28.07.2020 г. В 2002 г. больная впервые отметила появление подкожного образования в правой затылочной области диаметром около 1,0 см. Размер объемного образования медленно увеличивался. 17.12.2015 была выполнена магнитно-резонансная томография головного мозга. В ходе исследования выявлено экстрадуральное объемное образование с четкими контурами размерами 2,5 × 4,4 × 4,0 см, с эрозией затылочной и правой теменной костей. 12.03.2020 повторно проведена магнитно-резонансная томография головного мозга с контрастным усилением: отмечен рост патологического образования, размеры которого составили 3,0 × 6,4 × 5,5 см. В ходе компьютерной томографии головного мозга, выполненной 12.03.2020, была визуализирована обширная эрозия затылочной и правой теменной костей размерами 6,4 × 5,4 см. Отмечена облитерация правого поперечного синуса. 28.07.2020 г. в плановом порядке проведена операция: удаление экстрадуральной дермоидной кисты в правой теменно-затылочной области и пластика костей свода черепа с использованием титановой пластины. Капсула кисты вместе с ее содержимым удалена радикально. Капсула была плотно прикреплена к твердой мозговой оболочке, но не проросла в нее. Для удаления мелких фрагментов капсулы, которые могли внедриться в губчатое вещество кости, выполнена небольшая краевая резекция костей свода черепа глубиной 2–3 мм от края дефекта. После удаления капсулы дермоидной кисты в проекции облитерированного поперечного синуса на твердой мозговой оболочке визуализируется хорошо заметная борозда. На 5-е сутки после оперативного вмешательства пациентка выписана в удовлетворительном состоянии.

Заключение. Хирургическое лечение экстрадуральных дермоидных кист заключается в радикальном удалении объемного образования. Поскольку при развитии эрозии кости капсула кисты плотно спаивается с краями костного дефекта, удаление единым блоком подобных кист маловероятно. С возрастом риск появления выраженной эрозии костей черепа, вызванной дермоидной кистой с экстрадуральным (а иногда и интрадуральным) ростом, возрастает, поэтому целесообразно раннее удаление этих объемных образований. При наличии дефекта костей черепа необходима краниопластика.

Ключевые слова: дермоидная киста, твердая мозговая оболочка, эрозия затылочной и правой теменной костей

Для цитирования: Белозерских К.А., Евзиков Г.Ю. Гигантская экстрадуральная дермоидная киста в правой теменно-затылочной области с облитерацией поперечного синуса. Опухоли головы и шеи 2021;11(3):115–21. DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-3-115-121.

Giant extradural dermoid cyst in the right parietal-occipital region with obliteration of the transverse sinus

K.A. Belozerskikh¹, G. Yu. Evzikov²

¹S.S. Yudin City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; 4 Kolomensky Dr., 115446 Moscow, Russia;

²A. Ya. Kozhevnikov Clinic of Nervous System Diseases, University Clinical Hospital No. 3, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; Bld. 1, 11 Rossolimo St., Moscow 119021, Russia

Contacts: Konstantin Aleksandrovich Belozerskikh soffjar777@gmail.com

The study objective – to report a case of giant extradural dermoid cyst in a 48-year-old woman; the cyst caused extensive erosion of the occipital bone and lower portions of the right parietal bone, which is quite rare.

Case report. A 48-year-old female patient was admitted to the Department of Neurosurgery, A. Ya. Kozhevnikov Clinic of Nervous System Diseases, University Clinical Hospital No. 3, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University on 28.07.2020. In 2002, the patient noted the emergence of a 1-cm subcutaneous formation in the right occipital region. The formation was slowly growing. On 17.12.2015, she underwent magnetic resonance imaging of the brain. It revealed a $2,5 \times 4,4 \times 4,0$ cm extradural formation with clear contours and erosion of the occipital and right parietal bones. On 12.03.2020, she had contrast-enhanced magnetic resonance imaging, which demonstrated that the tumor was growing (its size was $3,0 \times 6,4 \times 5,5$ cm). Magnetic resonance imaging scans also showed extensive erosion ($6,4 \times 5,4$ cm) of the occipital and right parietal bones and obliteration of the right transverse sinus. On 28.07.2020, the patient underwent elective surgery, namely excision of the extradural dermoid cyst in the right parietooccipital region with simultaneous reconstruction of the calvarial bones using a titanium plate. The cyst capsule and its contents were completely removed. The capsule was tightly attached to the dura mater, but did not invade it. To remove small fragments of the capsule that could potentially invade the bone, we performed small marginal resection of the calvarial bones at the depth of 2–3 mm from the defect margin. After the removal of cyst capsule, well-defined furrow could be visualized on the dura mater in the projection of the obliterated transverse sinus. Five days postoperatively, the patient was discharged from hospital in satisfactory condition.

Conclusion. Surgical treatment of extradural dermoid cysts implies radical removal of the tumor. Since the cyst capsule gets tightly attached to the edges of the bone defect along with bone erosion, the removal of such cysts as a single block is almost impossible. The risk of severe erosion of the skull bones caused by a dermoid cyst with extradural (and sometimes intradural) growth increases with age. Therefore, it is recommended to remove such tumors as early as possible. Patients with skull bone defects also require cranioplasty.

Key words: dermoid cyst, dura mater, erosion of the occipital and right parietal bones

For citation: Belozerskikh K. A., Evzikov G. Yu. Giant extradural dermoid cyst in the right parietal-occipital region with obliteration of the transverse sinus. *Opukholi golovy i shei* = Head and Neck Tumors 2021;11(3):115–21. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-3-115-121.

Введение

Дермоидная киста (ДК) – доброкачественное объемное образование, имеющее хорошо развитую фиброзную капсулу, выстланную многослойным плоским эпителием. Данный вид кист состоит из зрелых тканей, образованных из клеток-предшественников эктодермы и нижележащей мезодермы (кожа, волосные фолликулы, потовые и сальные железы). Дермоидные кисты краниальной локализации обычно расположены интрадурально (75 %), реже – экстрадурально (25 %) и чаще всего диагностируются в возрасте до 20 лет. У пациентов старше 45 лет клинически значимые ДК больших размеров встречаются крайне редко.

В данной статье мы приводим клиническое наблюдение гигантской экстрадуральной ДК, которая привела к возникновению распространенной эрозии затылочной кости и нижних отделов теменной кости справа.

Клинический случай

Больная Г., 48 лет, поступила в нейрохирургическое отделение Клиники нервных болезней им. А. Я. Кожевникова Университетской клинической больницы № 3 Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова 28.07.2020 г.

В 2002 г., в возрасте 30 лет, пациентка впервые отметила появление мягкотканного, безболезненного подкожного образования в правой затылочной области диаметром около 1,0 см. В этом же году была выполнена рентгенография черепа: данных, свидетельствующих о костно-деструктивных изменениях, не получено. От удаления предполагаемой опухоли мягких тканей пациентка отказалась.

Размер объемного образования медленно увеличивался. В 2015 г. у больной появились периодические тянущие боли в правой теменно-затылочной области, болезненность при пальпации подкожного образования. 17.12.2015 была выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга. В ходе исследования выявлено экстрадуральное объемное образование с четкими контурами размерами $2,5 \times 4,4 \times 4,0$ см, гипоинтенсивное в режиме T1 и гиперинтенсивное в режиме T2, с эрозией затылочной и правой теменной костей. Несмотря на рост образования и появление локальных болей, к хирургам пациентка не обращалась. В начале 2020 г. интенсивность головных болей значительно увеличилась. 12.03.2020 повторно выполнена МРТ головного мозга с контрастным усилением: отмечен рост патологического образования, размеры которого составили $3,0 \times 6,4 \times 5,5$ см. Образование характеризовалось неоднородным МР-сигналом,

изоинтенсивным в режиме T1 и гиперинтенсивным в режиме T2. Поражение сопровождалось обширной эрозией правой половины затылочной кости и нижних отделов правой теменной кости. Образование не накапливало контрастный препарат. Отмечена облитерация правого поперечного синуса (рис. 1).

При компьютерной томографии (КТ) головного мозга, выполненной 12.03.2020, была визуализирована обширная эрозия затылочной и правой теменной костей размерами 6,4 × 5,4 см (рис. 2).

По данным электроэнцефалографии от 11.03.2020 на фоне диффузных изменений с избыточной бета-активностью

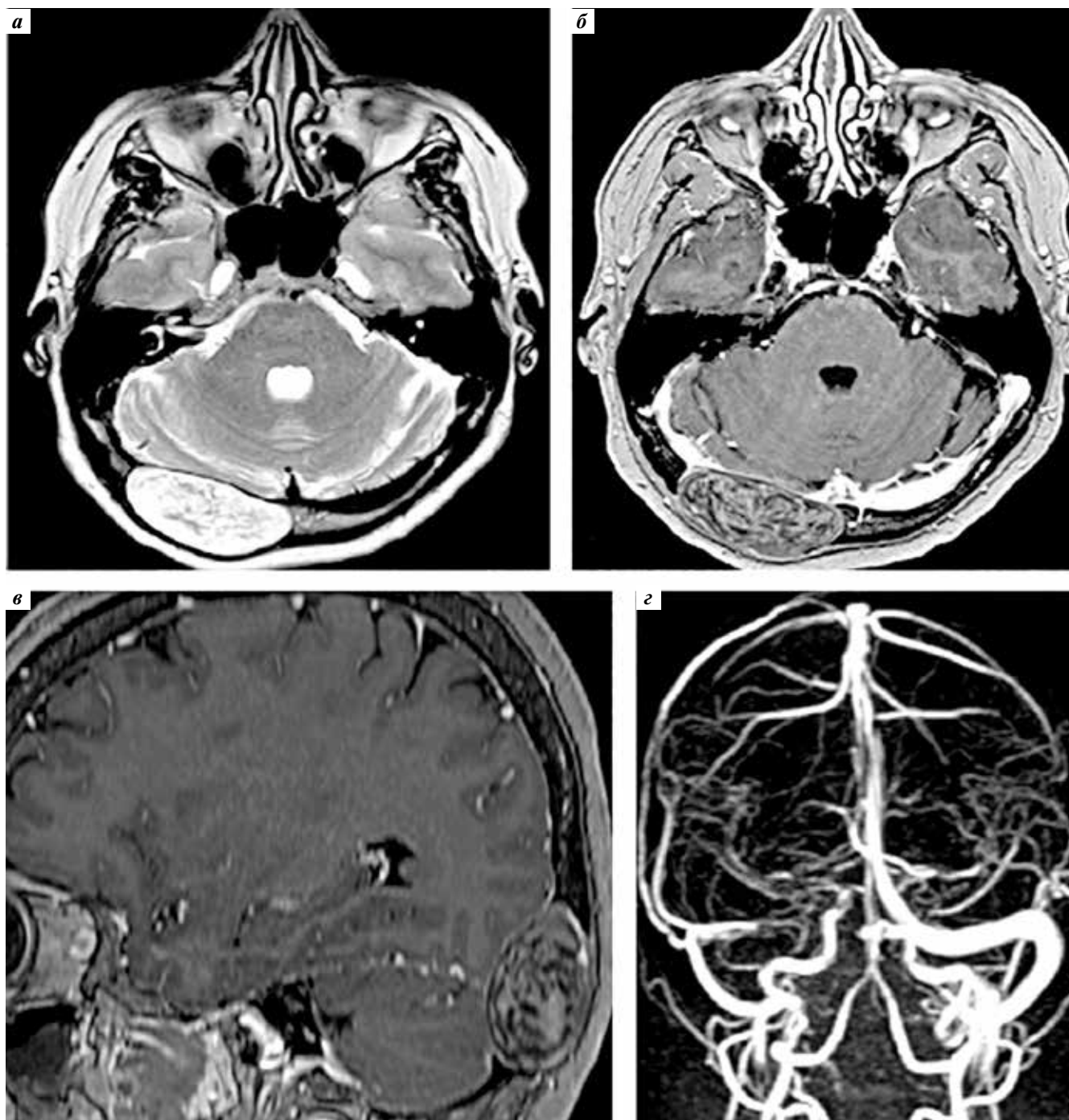


Рис. 1. Магнитно-резонансная томография больной Г., 48 лет, от 12.03.2020: а — аксиальный срез в режиме T2; б — аксиальный срез в режиме T1 с контрастным усилением; в — сагиттальный срез в режиме T1 с контрастным усилением; г — синусография

Fig. 1. Magnetic resonance images of a 48-year-old female patient dated 12.03.2020: а — T2-weighted axial image; б — T1-weighted contrast-enhanced axial image; в — T1-weighted contrast-enhanced sagittal image; г — sinusography

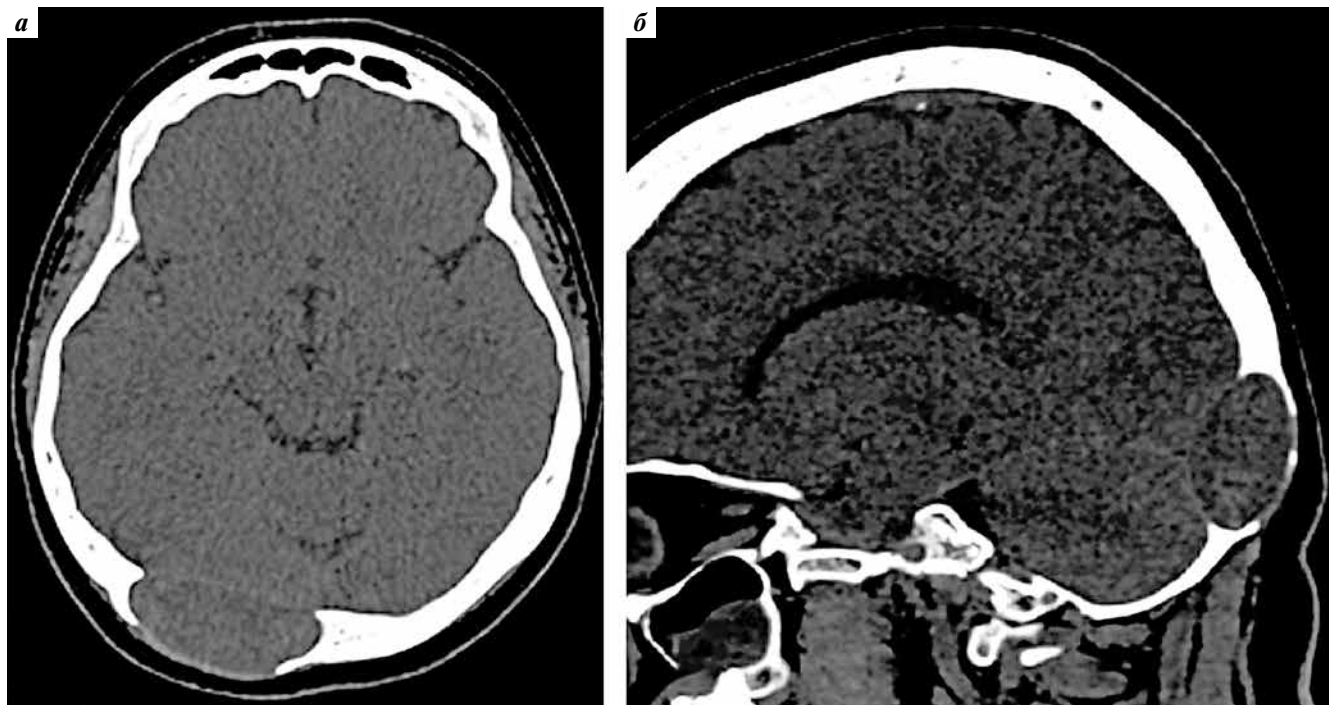


Рис. 2. Компьютерная томография больной Г., 48 лет, от 12.03.2020: а — аксиальный срез; б — сагиттальный срез

Fig. 2. Computed tomography images of a 48-year-old female patient dated 12.03.2020: а — axial view; б — sagittal view

определяются дисфункция срединных неспецифических структур, заинтересованность височных отделов мозга (больше справа).

Лабораторные показатели (общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови и коагулограмма) без патологических изменений. Гемоконтактные инфекции не обнаружены. КТ органов грудной клетки и электрокардиография без патологии.

Наличие патологического образования, которое привело к формированию дефекта правой половины затылочной и правой теменной костей явилось показанием к операции. 28.07.2020 в плановом порядке выполнено хирургическое вмешательство: удаление экстрадуральной ДК в правой теменно-затылочной области и пластика костей свода черепа титановой пластиной.

В положении больной на левом боку ("park bench") под эндотрахеальным наркозом был произведен линейный разрез мягких тканей правой теменно-затылочной области с использованием парамедианного субокципитального доступа. Подлежащая кость скелетирована. Выявлена плотная капсула патологического образования размерами 6,5 × 5,5 см, которая выбухала над поверхностью кости. Признаков инфильтрации окружающих тканей не отмечено (рис. 3а).

После вскрытия капсулы кисты обнаружено, что она содержит маслянистую жидкость с кусочками ткани желтоватого цвета (типичные холестеатомные массы) и белесоватые короткие волосы (рис. 3б, в). Капсула и ее содержимое удалены радикально. Капсула была плотно

прикреплена к твердой мозговой оболочке (ТМО), но не прорастала в нее. После удаления капсулы отмечалось выраженное истончение ТМО. В проекции облитерированного поперечного синуса на ТМО визуализируется хорошо заметная борозда (рис. 3г). Для удаления мелких фрагментов капсулы, которые могли внедриться в губчатое вещество кости, выполнена небольшая краевая резекция костей свода черепа глубиной 2–3 мм от края дефекта. В целях устранения дефекта выполнена пластика костей свода черепа с помощью титановой пластины. Рана послойно ушита, наложена асептическая наклейка.

Патоморфологическое заключение: дермоидная киста.

По данным бактериологического исследования содержимого кисты, роста микроорганизмов нет.

В послеоперационном периоде отмечен полный регресс головной боли. Пациентка активизирована на 1-е сутки и выписана из стационара на 5-е сутки после операции под наблюдение невролога поликлиники по месту жительства. Рана зажила первичным натяжением.

Обсуждение

Внутричерепные ДК составляют 0,04–0,3 % всех внутричерепных опухолей [1]. D.N. Louis и соавт. не включили данную патологию в классификацию опухолей центральной нервной системы (2016) [2]. С позиции современной онкологии их следует расценивать как аномалию развития и опухолевидное образование, не являющееся истинной опухолью. Внутричерепные

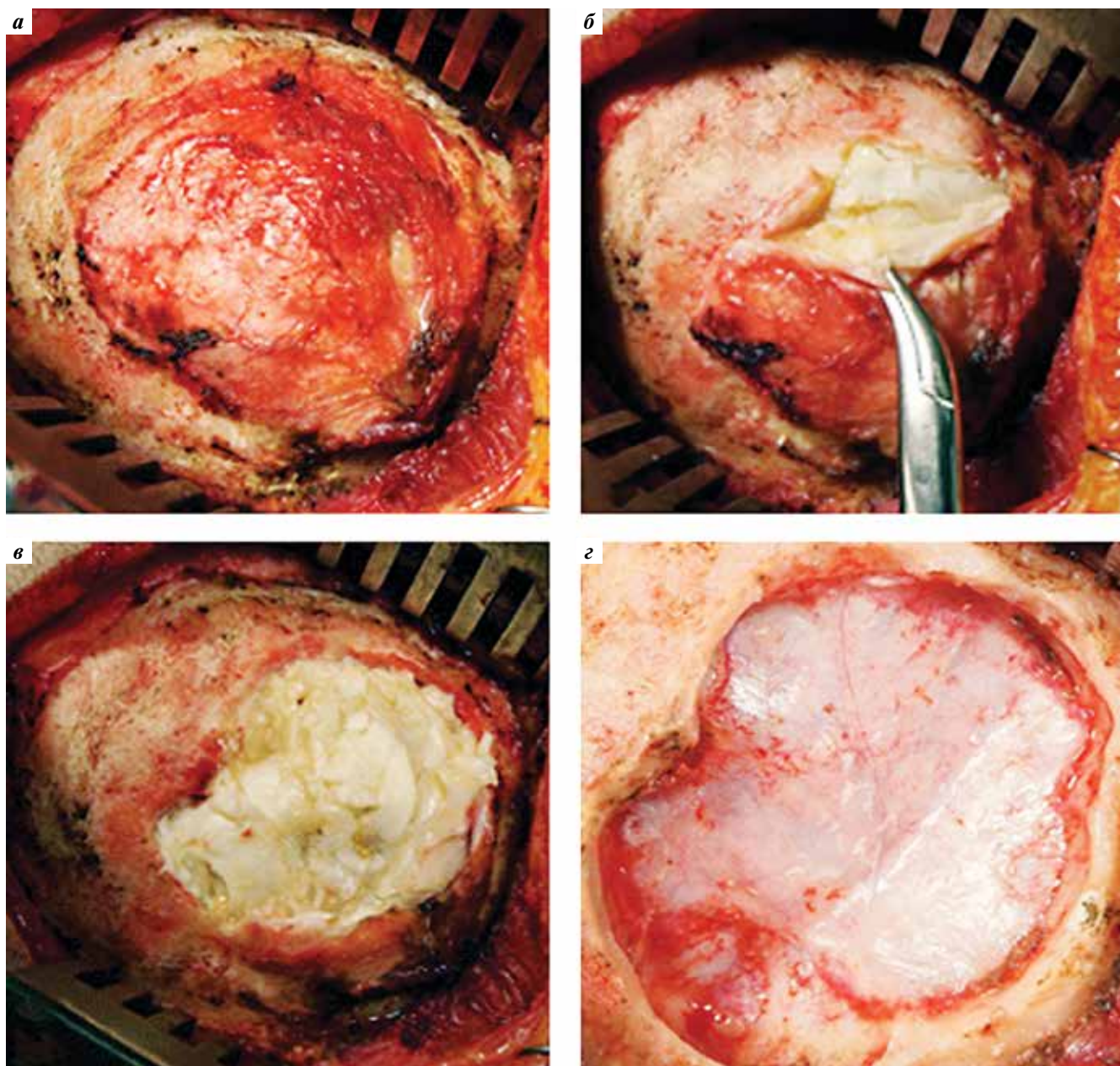


Рис. 3. Интраоперационные фотографии: а — вид дермоидной кисты; б — вскрытие капсулы кисты; в — содержимое кисты; г — выраженное истончение твердой мозговой оболочки после радикального удаления кисты

Fig. 3. Intraoperative photos: а — dermoid cyst; б — opened cyst capsule; в — cyst content; г — pronounced thinning of the dura mater after radical cyst removal

ДК возникают на 3–5-й неделе жизни эмбриона в результате захвата складками формирующейся нервной трубки участка эктодермы и прилежащей к ней мезодермы [3, 4]. Считается, что ДК мягких тканей головы с эрозией костей черепа могут возникать во время развития костей черепа, когда эмбриональная эктодерма и формирующаяся надкостница соприкасаются в проекции костных швов и эктодермальные ткани с прилежащей мезодермой могут быть защемлены при закрытии линий швов [5, 6]. Абсолютное большинство экстрадуральных ДК диагностируют в детском и под-

ростковом возрасте, поскольку данная патология распространяется подкожно и ее легко обнаружить при пальпации. Затем при нейровизуализации выявляют деструкцию костей черепа [7]. У лиц старше 20 лет обнаруживают лишь 7 % подобных образований, которые в основном описывают как единичные клинические наблюдения [8]. Н.Л. Choi привел данные о билатеральных ДК в затылочной области у женщины 75 лет [9]. Это описание случая возникновения данной патологии у пациентки самого пожилого возраста. Дермоидные кисты чаще встречаются у женщин, чем у мужчин (2 : 1) [6, 8].

Дермоидная киста имеет хорошо развитую фиброзную капсулу, выстланную многослойным плоским ороговевающим эпителием. В стенке кисты также содержатся потовые и сальные железы, реже — волосные фолликулы, и крайне редко — зачатки зубов, а в ее полости — кристаллы холестерина, частицы многослойного эпителия, маслянистая жидкость, включающая липиды, продукты секреции сальных и потовых желез и распада волос [4, 10, 11]. При эрозии костей черепа киста, как правило, не распространяется в эпидуральном пространстве за пределы костного окна. В крайне редких случаях ДК может разделиться на 2 части — эпикраниальную и эпидуральную, которые соединяются сравнительно узким костным дефектом. При этом образование приобретает форму своеобразных песочных часов [12].

В большинстве случаев ДК в течение длительного периода времени протекают бессимптомно [3]. Обычно экстрадуральная ДК представляет собой подапоневротическую структуру, покрытую неповрежденной кожей. Рост кист происходит за счет десквамации многослойного эпителия, а также накопления продукции сальных и потовых желез, что приводит к увеличению объема кисты и растяжению ее стенок [6, 13]. Иногда в проекции ДК может возникнуть очаговая алопеция, причины которой неизвестны. Образование также может быть окружено кольцом гипертрофированных волос [6]. Кисты могут вызывать симптоматику в связи с их инфицированием и последующим нагноением, разрывом и асептическим воспалением окружающих тканей, эрозией костей черепа с массивным эпидуральным и даже интрадуральным распространением [8, 14].

В исследование J. Overland и соавт. были включены 655 пациентов с диагностированными ДК мягких тканей головы (абсолютное большинство больных не имели деструкции кости) [15]. В 55,3 % случаев ДК располагались в латеральной надбровной области, в 13,3 % — в проекции срединной линии носа, в 6,6 % — в затылочной области, в 5,8 % — в проекции переднего родничка, в 5,8 % — в заушной области, в 5,6 % — в височной области, в 2,9 % — в теменной области и в 4,7 % — в медиальном углу глаза. Авторы разделили краниальные ДК по глубине роста на 5 типов:

- 1) поверхностные (подкожные) — 70 %;
- 2) субпериокраниальные — 18 %;
- 3) внутрикостные — 6 %;
- 4) внутричерепные экстрадуральные — 4,5 %;
- 5) внутричерепные интрадуральные — 1,5 % [15].

Риск эрозии костей черепа при локализации ДК в лобной области и проекции переднего родничка составляет 37 %, затылочной области — 16 %, височной области — 16 %, проекции срединной линии носа — 11,5 % и латеральной надбровной области — 0,003 %. При локализации ДК в заушной, теменной

областях и медиальном углу глаза эрозия кости не наблюдалась [15].

Частота встречаемости эрозии костей черепа при ДК мягких тканей головы зависит от возраста пациента в момент постановки диагноза. S. Khalid и соавт. в своем исследовании указали, что эрозия костей черепа с эпидуральным ростом ДК обычно диагностируется у пациентов старше 20 лет. В этой возрастной группе 50 % ДК разрушают кости черепа. Авторы отметили, что эрозия черепа и эпидуральный рост, как правило, встречаются при локализации ДК в проекции лямбдовидного шва [8]. Именно это мы и наблюдали у нашей пациентки.

Дермоидная киста представляет собой доброкачественное объемное образование, поскольку ткани, составляющие стенку дермоида, являются зрелыми [6]. Данная патология малигнизируется крайне редко. Есть лишь 2 описания злокачественной трансформации интракраниальной ДК в плоскоклеточный рак [16, 17].

Ведущая роль в диагностике ДК принадлежит нейровизуализации. При КТ-исследовании кисты обычно визуализируются как хорошо ограниченные гиподенсивные массы, не накапливающие контрастный препарат. В стенке кисты могут обнаруживаться кальцификаты. МРТ-исследование является более информативным методом. Жировое содержимое, волосные фолликулы и десквамированный эпителий ДК дают неоднородный гипоинтенсивный сигнал на T1-взвешенных изображениях и неоднородный гиперинтенсивный сигнал на T2-взвешенных изображениях [3, 7].

Обследование пациентов с экстрадуральным распространением ДК требует проведения и КТ-, и МРТ-исследований, поскольку размер и расположение эрозии костей черепа лучше оценивать с помощью КТ, а интракраниальное распространение и объем кисты, локализуемой в мягких тканях, — с помощью МРТ.

Хирургическое лечение экстрадуральных ДК заключается в радикальном удалении объемного образования [13, 18]. При ДК, не затрагивающих кость, необходимо стремиться к их удалению без повреждения капсулы, поскольку распространение ее содержимого в окружающие ткани может привести к послеоперационному гранулематозному воспалению [13, 18].

Заключение

Учитывая тот факт, что при развитии эрозии кости капсула плотно спаивается с краями костного дефекта, удаление единым блоком ДК маловероятно. С возрастом риск появления выраженной эрозии костей черепа, вызванной ДК с экстрадуральным, а иногда и интрадуральным ростом, возрастает, поэтому целесообразно раннее удаление этих объемных образований. При наличии дефекта костей черепа необходима краниопластика.

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

1. Rubin G., Scienza R., Pasqualin A. et al. Craniocerebral epidermoids and dermoids. A review of 44 cases. *Acta Neurochir (Wien)* 1989;97(1-2):1-16. DOI: 10.1007/BF01577734.
2. Louis D.N., Perry A., Reifenberger G. et al. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol* 2016;131(6):803-20. DOI: 10.1007/s00401-016-1545-1.
3. Watanabe K., Filomena C.A., Nonaka Y. et al. Extradural dermoid cyst of the anterior infratemporal fossa. Case report. *J Neurol Surg Rep* 2015 Nov;76(2):e195-9. DOI: 10.1055/s-0034-1544111.
4. Coulibaly O., Komi E., Rifi L. et al. Rupture of a posterior fossa dermoid cyst overlying the torcular with extracranial extension: technical note. *World J Neurosci* 2015;5:82-6. DOI: 10.4236/wjns.2015.52009.
5. Hong S.W. Deep frontotemporal dermoid cyst presenting as a discharging sinus: a case report and review of literature. *Br J Plast Surg* 1998 Apr;51(3):255-7. DOI: 10.1054/bjps.1997.0236.
6. Sorenson E.P., Powel J.E., Rozzelle C.J. et al. Scalp dermoids: a review of their anatomy, diagnosis, and treatment. *Childs Nerv Syst* 2013;29(3):375-80. DOI: 10.1007/s00381-012-1946-y.
7. Ray M.J., Barnett D.W., Snipes G.J. et al. Ruptured intracranial dermoid cyst. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2012;25(1):23-5. DOI: 10.1080/08998280.2012.11928775.
8. Khalid S., Ruge J. Considerations in the management of congenital cranial dermoid cysts. *J Neurosurg Pediatr* 2017;20(1):30-4. DOI: 10.3171/2017.2.PEDS16701.
9. Choi H.J. Bilateral lambdoid dermoid cyst. *J Craniofac Surg* 2014;25(4):e321-2. DOI: 10.1097/SCS.0000000000000585.
10. Choi J.S., Bae Y.C., Lee J.W., Kang G.B. Dermoid cysts: epidemiology and diagnostic approach based on clinical experiences. *Arch Plast Surg* 2018;45(6):512-6. DOI: 10.5999/aps.2018.00017.
11. Reissis D., Pfaff M.J., Patel A., Steinbacher D.M. Craniofacial dermoid cysts: histological analysis and inter-site comparison. *Yale J Biol Med* 2014;87(3):349-57.
12. Currarino G., Rutledge J.C. Temporoparietal dermoid cysts with intracranial extension. *AJNR Am J Neuroradiol* 1988;9(2):385-7.
13. Wood J., Couture D., David L.R. Midline dermoid cyst resulting in frontal bone erosion. *J Craniofac Surg* 2012;23(1):131-4. DOI: 10.1097/SCS.0b013e318240fe5e.
14. Prior A., Anania P., Pacetti M. et al. Dermoid and epidermoid cysts of scalp: case series of 234 consecutive patients. *World Neurosurg* 2018;120:119-24. DOI: 10.1016/j.wneu.2018.08.197.
15. Overland J., Hall C., Holmes A., Burge J. Risk of intracranial extension of craniofacial dermoid cysts. *Plast Reconstr Surg* 2020;145(4):779e-87e. DOI: 10.1097/PRS.0000000000000665.
16. Tsugu H., Fukushima T., Hayashi S. et al. Squamous cell carcinoma arising in an intracranial dermoid cyst-case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2001;41(4):213-6. DOI: 10.2176/nmc.41.213.
17. Nishio S., Takeshita I., Morioka T., Fukui M. Primary intracranial squamous cell carcinomas: report of two cases. *Neurosurgery* 1995;37(2):329-32. DOI: 10.1227/00006123-199508000-00021.
18. Elahi M.M., Glat P.M. Bilateral frontozygomatic dermoid cysts. *Ann Plast Surg* 2003;51(5):509-12. DOI: 10.1097/01.SAP.0000063747.71646.71.

Вклад авторов

К.А. Белозерских: участие в проведении операции, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи, обзор публикаций по теме статьи;

Г.Ю. Евзиков: проведение операции, получение данных и их анализ, научное редактирование текста статьи.

Authors' contributions

К.А. Belozerskikh: participation in the operation, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing; reviewing publications on the article's theme;

G.Yu. Evzikov: performing the operation, obtaining data for analysis, scientific editing of the text of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

К.А. Белозерских / K.A. Belozerskikh: <https://orcid.org/0000-0002-9833-5006>

Г.Ю. Евзиков / G.Yu. Evzikov: <https://orcid.org/0000-0002-6715-6021>

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: 02.08.2021. Принята к публикации: 24.09.2021.

Article submitted: 02.08.2021. Accepted for publication: 24.09.2021.

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 подписными 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 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.