

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

ОПУХОЛИ ГОЛОВЫ и ШЕИ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
ЖУРНАЛ

*Ультразвуковая диагностика
опухолей гортани и гортаноглотки*

*Оценка и коррекция нарушений
восприятия вкуса и запаха у пациентов
с онкологическими заболеваниями*

*Подходы к лечению
ВПЧ-отрицательного рака ротоглотки*

*Внутрикостные скуловые имплантаты
для функциональной и эстетической
реабилитации после резекции челюсти*

2

2019 / ТОМ 9

HEAD
and NECK
TUMORS



Издательский дом «АБВ-пресс»

НЕ ПРОСТО ИЗДАТЕЛЬСТВО – СООБЩЕСТВО МЕДИЦИНСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

www.abvpress.ru

Ж У Р Н А Л Ы

Scopus

ОНКОУРОЛОГИЯ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Онкологическая КОЛОПРОКТОЛОГИЯ

ИЗДАНИЕ
для специалистов в области
диагностики и лечения
интерстициального рака

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ КЛИНИЦИСТ

АНДРОЛОГИЯ И ГЕНИТАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Scopus

РУССКИЙ ЖУРНАЛ ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

НЕЙРОХИРУРГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Scopus Нервно-мышечные БОЛЕЗНИ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

МЕДИЦИНСКИЙ ТУРИЗМ

ЖУРНАЛ О ДОСТИЖЕНИЯХ МИРОВОЙ МЕДИЦИНЫ
И ЛОГИСТИКЕ ЛЕЧЕНИЯ

Опухоли ГОЛОВЫ и ШЕИ

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЖУРНАЛ

Scopus

ОНКО ГЕМАТОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

УСПЕХИ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ОНКОЛОГИИ

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

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ОНКО ПАТОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ОПУХОЛИ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Российский Биотерапевтический Журнал

Rossiyskiy Bioterapevticheskiy Zhurnal

ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Г А З Е Т Ы

Онкология Сегодня

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЕ ИЗДАНИЕ ДЛЯ ОНКОЛОГОВ

Урология сегодня

специализированное издание для урологов

СОВРЕМЕННАЯ КАРДИОЛОГИЯ



www.cardio.expert

НЕВРОЛОГИЯ СЕГОДНЯ

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ГАЗЕТА
ДЛЯ НЕВРОЛОГОВ

ПЕДИАТРИЯ СЕГОДНЯ

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ГАЗЕТА
ДЛЯ ПЕДИАТРОВ

Акушерство и гинекология

сегодня

www.abvpress.ru

PUBLISHING HOUSE



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

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

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



Опухоли ГОЛОВЫ и ШЕИ

www.ogsh.abvpress.ru

ежеквартальный
научно-практический
рецензируемый
журнал

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

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

2

ТОМ 9
'19

О С Н О В А Н В 2 0 0 9 Г .

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

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

Редактор: Е.Г. Бабаскина
Корректор: М.С. Пахомова
Дизайн: Е.В. Степанова
Верстка: О.В. Гончарук

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

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

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

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

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

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

Опухоли головы и шеи.
2019. Том 9. № 2. 1–104.

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

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Никитин Александр Александрович, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, руководитель отделения челюстно-лицевой хирургии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», лауреат Государственной премии СССР (Москва, Россия)

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

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

Поляков Андрей Павлович, к.м.н., руководитель отделения микрохирургии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, доцент кафедры онкологии и радиологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, кафедры онкологии с курсом реконструктивно-пластической хирургии ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства» (Москва, Россия)

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

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

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

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

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

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

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

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

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

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

ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

РЕДАКТОР-КООРДИНАТОР

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

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

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

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



www.hnonco.ru

HEAD and NECK tumors

quarterly
peer-reviewed
scientific-and-practical
journal

www.ogsh.abvpress.ru

EDITOR-IN-CHIEF

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

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

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

EXECUTIVE SECRETARY

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

2

VOL. 9
'19

FOUNDED IN 2009

Editorial Office:

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

Articles should be sent

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

Editor: E.G. Babaskina
Proofreader: M.S. Pakhomova
Designer: E.V. Stepanova
Maker-up: O.V. Goncharuk

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

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

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

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

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

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

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

Opukholi Golovy i Shei.
2019. Vol. 9. No. 2. 1–104

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

Printed at the
Mediacolor LLC

2000 copies.
www.ogsh.abvpress.ru

EDITORIAL BOARD

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

EDITORIAL COUNCIL

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

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

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

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

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

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

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

FOREIGN EDITORS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

EDITORIAL COORDINATOR

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

Содержание

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВЫ И ШЕИ

- А.М. Беляев, Л.М. Берштейн, Д.А. Васильев, Е.В. Костромина, Л.А. Красильникова, З.А. Раджабова, А.С. Артемьева, Е.В. Цырлина, П.И. Крживицкий, А.А. Михетько, А.В. Мищенко*
«Петровский» диагностический балльный показатель риска злокачественности узла в щитовидной железе (Petrov Thyroid Cancer Score, PTCS): оценка практической значимости при сопоставлении с результатами морфологического анализа операционного материала 10
- Г.Ф. Аллавердиева, Г.Т. Синюкова, Т.Ю. Данзанова, Е.В. Ковалева, О.А. Саприна, Е.А. Гудилина*
Возможности ультразвукового исследования в диагностике опухолей гортани и гортаноглотки 17
- Е.И. Трофимов, О.О. Сивкович, Н.А. Дайхес, В.В. Виноградов, С.С. Решульский*
Оптимизация диагностики и хирургического лечения метастатического рака гортани и гортаноглотки 29

ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

- З.А.-Г. Раджабова, М.А. Котов, А.С. Митрофанов, М.А. Раджабова, Е.В. Левченко*
Хирургическое лечение рака гортаноглотки: обзор литературы 35
- А.М. Певзнер, М.М. Цыганов, М.К. Ибрагимова, Н.В. Литвяков*
Вирус папилломы человека и злокачественные новообразования головы и шеи (обзор литературы) 43
- А.Р. Геворков, А.В. Бойко, Е.Э. Волкова, С.В. Шашков*
Распространенность, клиническое значение и возможности коррекции нарушений обоняния и восприятия вкуса у пациентов с онкологическими заболеваниями 53

ВОПРОСЫ РЕАБИЛИТАЦИИ

- Е.Л. Чойнзонов, Т.Я. Кучерова, И.Н. Удинцева, Т.В. Серебров, В.А. Новиков, А.И. Рябова, П.В. Суркова, О.В. Черемисина, Е.А. Соколова*
Комплексный подход к реабилитации больных с нарушением функции лицевого нерва после тотальной паротидэктомии 66

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

- А.Р. Геворков, А.В. Бойко, А.П. Поляков, Л.В. Болотина, Н.Н. Волченко, И.В. Ребрикова, А.М. Лемешко, С.В. Шашков*
ВПЧ-отрицательный рак ротоглотки как отдельная прогностически неблагоприятная нозологическая форма, требующая новых подходов к лечению (клиническое наблюдение) 71
- Е.Е. Станякина, И.С. Романов, А.С. Крылов, А.Д. Рыжков, К.Д. Илькаев, А.Б. Блудов, С.М. Каспиш*
Возможности однофотонной эмиссионной томографии в диагностике костных метастазов при диссеминированной медуллярной карциноме щитовидной железы (клиническое наблюдение) 81
- С.А. Епифанов, А.П. Поляков, А.В. Мордовский, Д.В. Дорохин, О.В. Маторин, И.В. Ребрикова, Н.В. Верещагина*
Удаление опухоли верхней челюсти с одномоментной установкой внутрикостных скуловых имплантатов 88
- З.А.-Г. Раджабова, М.А. Котов, А.С. Митрофанов, О.И. Пономарева, М.А. Раджабова, Е.В. Левченко*
Хондросаркома трахеи: случай успешного хирургического лечения 95
- Ю.М. Бычков, А.М. Мудунов, И.М. Гельфанд, Б.Г. Пхешхова, О.Д. Рыжова, А.А. Ахундов, В.З. Доброхотова, М.Н. Нариманов*
Клинический случай успешного применения ниволумаба в лечении рецидивного диссеминированного рака носоглотки 99

Contents

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF HEAD AND NECK TUMORS

- A.M. Belyaev, L.M. Berstein, D.A. Vasilyev, E.V. Kostromina, L.A. Krasilnikova, Z.A. Radzhabova, A.S. Artemyeva, E.V. Tsyrlina, P.I. Krzhivitsky, A.A. Mikhetko, A.V. Mishchenko*
Petrov Thyroid Cancer Score (PTCS): evaluation of practical significance on the basis of postsurgical morphological analysis 10
- G.F. Allakhverdieva, G.T. Sinyukova, T.Yu. Danzanova, E.V. Kovaleva, O.A. Saprina, E.A. Gudilina*
Utility of ultrasound examination in the diagnosis of laryngeal and hypopharyngeal cancers 17
- E.I. Trofimov, O.O. Sivkovich, N.A. Daikhes, V.V. Vinogradov, S.S. Reshulkiy*
Optimization of diagnostics and surgical treatment of metastatic cancer of the larynx and hypopharynx 29

REVIEW REPORT

- Z.A.-G. Radzhabova, M.A. Kotov, A.S. Mitrofanov, M.A. Radzhabova, E.V. Levchenko*
Surgical management of hypopharyngeal cancer (narrative review) 35
- A.M. Pevzner, M.M. Tsyganov, M.K. Ibragimova, N.V. Litvyakov*
Human papillomavirus in head and neck cancer (literature review) 43
- A.R. Gevorkov, A.V. Boyko, E.E. Volkova, S.V. Shashkov*
Prevalence, clinical significance and possible correction of taste and smell abnormalities in patients with oncological diseases 53

PROBLEMS OF REHABILITATION

- E.L. Choyzonzonov, T.Ya. Kucherova, I.N. Udintseva, T.V. Serebrov, V.A. Novikov, A.I. Ryabova, P.V. Surkova, O.V. Cheremisina, E.A. Sokolova*
Complex approach to rehabilitation of patients with facial nerve dysfunction after total parotidectomy 66

CLINICAL CASE

- A.R. Gevorkov, A.V. Boyko, A.P. Polyakov, L.V. Bolotina, N.N. Volchenko, I.V. Rebrikova, A.M. Lemesko, S.V. Shashkov*
HPV-negative oropharyngeal carcinoma as a separate prognostically unfavorable form of cancer, requiring new approaches to treatment (case report) 71
- E.E. Stanyakina, I.S. Romanov, A.S. Krylov, A.D. Ryzhkov, K.D. Ilkaev, A.B. Bludov, S.M. Kaspshik*
Possibilities of single photon emission tomography in the diagnosis of bone metastases in patients with disseminated medullary thyroid carcinoma (case report) 81
- S.A. Epifanov, A.P. Polyakov, A.V. Mordovskiy, D.V. Dorokhin, O.V. Matorin, I.V. Rebrikova, N.V. Vereshchagina*
Removal of a maxillary tumor with simultaneous placement of intraosseous zygomatic implants 88
- Z.A.-G. Radzhabova, M.A. Kotov, A.S. Mitrophanov, O.I. Ponomareva, M.A. Radzhabova, E.V. Levchenko*
Chondrosarcoma of trachea: case report of successful surgical treatment of local recurrence 95
- Yu.M. Bychkov, A.M. Mudunov, I.M. Gelfand, B.G. Pkeshkhova, O.D. Ryzhova, A.A. Akhundov, V.Z. Dobrokhotova, M.N. Narimanov*
Successful treatment of recurrent metastatic nasopharyngeal carcinoma with nivolumab: a case report 99

«Петровский» диагностический балльный показатель риска злокачественности узла в щитовидной железе (Petrov Thyroid Cancer Score, PTCS): оценка практической значимости при сопоставлении с результатами морфологического анализа операционного материала

А.М. Беляев, Л.М. Берштейн, Д.А. Васильев, Е.В. Костромина, Л.А. Красильникова, З.А. Раджабова, А.С. Артемьева, Е.В. Цырлина, П.И. Крживицкий, А.А. Михетько, А.В. Мищенко

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

Контакты: Лев Михайлович Берштейн levmb@endocrin.spb.ru

Цель исследования — оценить результаты применения «Петровского» диагностического балльного показателя риска злокачественности узла в щитовидной железе (Petrov Thyroid Cancer Score, PTCS) в течение 2018 г. и сделать заключение о практической значимости показателя в его апробированном и модифицированном в процессе апробации варианте.

Материалы и методы. PTCS, предложенный сотрудниками Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Петрова в начале 2018 г., был апробирован в этом учреждении в ходе обследования 310 пациентов, из которых 99 подверглись хирургическому вмешательству, преимущественно в связи с подозрением на малигнизацию тиреоидных узлов или по желанию больных.

Результаты. По данным стандартного гистологического исследования, в 35 случаях процесс был признан доброкачественным (группа Д), а в 61 (после исключения 3 случаев медулярных карцином) — квалифицирован как высокодифференцированный рак щитовидной железы (группа Р). Средние значения таких параметров PTCS, как цитологическое заключение по Bethesda Score, оценка данных ультразвукового исследования по TI-RADS Score, результат эластографии, а также индекс массы тела в группе Р оказались статистически значимо выше, чем в группе Д. Сумма баллов по 4 отобранным параметрам не только была статистически значимо выше в группе Р, но и при величине ≥ 5 (62,3 % наблюдений в этой группе) всегда соответствовала диагнозу тиреоидной карциномы. В то же время аналогичное гистологическое заключение было получено и у 14 больных (23 %) группы Р с суммой по 4 отобранным параметрам $< 3,5$ балла, причем при предоперационном цитологическом исследовании в 11 случаях речь шла о фолликулярных опухолях и в 3 — о коллоидных образованиях.

Заключение. Сумма баллов ≥ 5 по таким параметрам PTCS, как цитологическое заключение по Bethesda Score, оценка данных ультразвукового исследования по TI-RADS Score, результат эластографии и индекс массы тела, указывает на крайне высокую вероятность обнаружения опухолевого процесса, а в остальных случаях (причем не только при подозрении на наличие фолликулярных неоплазий) необходимы дополнительные диагностические исследования.

Ключевые слова: рак щитовидной железы, аденома, фолликулярные опухоли, диагностика, цитология, гистология, ультразвуковое исследование, индекс массы тела

Для цитирования: Беляев А.М., Берштейн Л.М., Васильев Д.А. и др. «Петровский» диагностический балльный показатель риска злокачественности узла в щитовидной железе (Petrov Thyroid Cancer Score, PTCS): оценка практической значимости при сопоставлении с результатами морфологического анализа операционного материала. Опухоли головы и шеи 2019;9(2):10–6.

DOI: 10.17650/2222-1468-2019-9-2-10-16

Petrov Thyroid Cancer Score (PTCS): evaluation of practical significance on the basis of postsurgical morphological analysis

A.M. Belyaev, L.M. Berstein, D.A. Vasilyev, E.V. Kostromina, L.A. Krasilnikova, Z.A. Radzhabova, A.S. Artemyeva, E.V. Tsyrlina, P.I. Krzhivitsky, A.A. Mikhethko, A.V. Mishchenko

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

The study objective is to evaluate the results of using the Petrov Thyroid Cancer Score (PTCS) in 2018 and assess the diagnostic value of the original PTCS and modified PTCS.

Materials and methods. PTCS, proposed in the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology in early 2018, was tested in this institution in 310 patients, 99 of whom underwent surgery, mainly due to suspected malignancy of thyroid nodules or at the request of patients.

Results. According to the standard histological evaluation, in 35 cases the process was considered benign (group D), while in 61 cases — after exclusion of 3 medullary carcinomas — regarded as highly differentiated (according to previous classification) thyroid cancer (group P). The average values of such components of PCTS as Bethesda_Score, TI-RADS_Score, Elasto_Score and body mass index (BMI) in group P were significantly higher than in group D. The sum of the scores of the used four parameters was not only higher in group P, but also at a magnitude of ≥ 5.0 (62.3 % of observations in this group) it always corresponded to the diagnosis of thyroid carcinoma. At the same time, a similar histological conclusion was made, in particular, in respect of 14 patients (23 % of the group P contingent) with the value of the mentioned sum < 3.5 . Of note, according to the preoperative cytological study, among these 14 cases 11 follicular neoplasms and 3 colloid nodules were found.

Conclusion. A high value (≥ 5.0) of the sum of four selected parameters (3 from PTCS + BMI_Score) indicates an extremely high probability of detecting a tumor process, while in other cases (and not only under the assumption of follicular neoplasia presence), an additional diagnostic methods of research are needed.

Key words: thyroid cancer, adenoma, follicular tumors, diagnosis, cytology, histology, visualization, body mass index

For citation: Belyaev A.M., Berstein L.M., Vasilyev D.A. et al. Petrov Thyroid Cancer Score (PTCS): evaluation of practical significance on the basis of postsurgical morphological analysis. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2019;9(2):10–6.

Введение

В предыдущей публикации, посвященной сложностям выявления злокачественных новообразований щитовидной железы, мы подчеркивали, что, с одной стороны, нередко случаи гипердиагностики, а с другой — серьезную опасность представляет ситуация, когда карцинома остается невыявленной или диагностируется с серьезным опозданием [1]. Именно эта проблема и побудила специалистов разного профиля, работающих в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Петрова, после предварительного длительного обсуждения разработать количественный показатель, названный «Петровским» диагностическим балльным показателем риска злокачественности при наличии узла в щитовидной железе (Petrov Thyroid Cancer Score (PTCS) [1]. В той же публикации мы отметили, что состоятельность PTCS может быть проверена лишь при дальнейшем анализе как ретроспективного, так и проспективного характера; предполагалось, что патоморфологи будут участвовать в апробации PTCS на основе послеоперационного гистологического заключения [1].

Цель исследования — оценить результаты применения «Петровского» диагностического балльного показателя риска злокачественности узла в щитовидной железе (Petrov Thyroid Cancer Score, PTCS) в течение 2018 г. и сделать заключение о практической значимости показателя в его апробированном и модифицированном в процессе апробации варианте.

Материалы и методы

С начала февраля по середину декабря 2018 г. в Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова обратились 310 человек (в том числе 259 женщин) с жалобами на неприятные ощущения в области шеи или наличие узла в щитовидной железе. Пациенты описали причину своего визита

как желание установить природу процесса. Подписав согласие на дообследование, содержащееся в амбулаторной карте, они в соответствии с общим планом подверглись осмотру онколога, ультразвуковому исследованию (УЗИ) щитовидной железы в сочетании с эластографией, тонкоигольной биопсии узла (узлов) под ультразвуковым контролем (материал был отправлен на цитологическое исследование), а также получили консультацию эндокринолога и сотрудника отделения опухолей головы и шеи.

На основании собранных данных и имевшегося клинического опыта, а также с учетом в ряде случаев собственного желания пациентов у 103 из них выполнена экстирпация щитовидной железы или гемитиреоидэктомия, после чего полученный во время операции материал был передан на стандартное гистологическое исследование.

На всех этих этапах никакого специального учета данных для какой-либо их обработки в аспекте, описанном в публикации [1], мы не проводили, и лишь по завершении сбора и оценки всего материала авторы настоящей работы в соответствии с ранее намеченным планом «пошли в обратном направлении». С этой целью на основании гистологического заключения 96 прооперированных больных (после исключения пациентов с медуллярными новообразованиями или ранее перенесших хирургическое вмешательство по не всегда уточненным причинам) были распределены по 2 группам. В группу Д вошли 35 пациентов, у которых процесс в щитовидной железе был признан доброкачественным, в группу P — 61 пациент с выявленной высококодифференцированной (по прежней классификации) тиреоидной карциномой.

При сравнительном анализе учитывались параметры, вошедшие в ранее описанный PTCS (те из них, которые рассматривались как наиболее важные в диагностическом отношении, вместе с присвоенными

Таблица 1. Параметры, ранее описанные как наиболее значимые в диагностическом отношении [1]

Table 1. The most important (significant) diagnostic parameters [1]

Параметр Parameter	«Традиционный» балл Traditional points	Балл, рекомендуемый для включения в суммарный показатель The points recommended for inclusion in total value
УЗИ (TI-RADS) с учетом ACR White Paper 2017 USI (TI-RADS) subject to ACR White Paper 2017	ACR 4–6 (TI-RADS 4) – подозрение на злокачественность	1
	ACR 4–6 (TI-RADS 4) – suspicion of malignancy ACR 7 (TI-RADS 5) – высокая степень подозрения на злокачественность	2
Цитологическое заключение по материалам тонкоигольной аспирационной биопсии узла, Bethesda и собственная оценка Cytological conclusion on the materials according to thin needle aspiration biopsy of the node, Bethesda and proper assessment	4 – фолликулярная опухоль	2
	4 – follicular tumor	3
	5 – подозрение на дифференцированную карциному	4
	5 – suspicion of differentiated carcinoma	4
Эластография как дополнение к УЗИ Elastography as a supplement to USI	6 – злокачественное новообразование	4
	6 – malignant neoplasm	
	4 – подозрение на злокачественный процесс	1
	4 – suspicion of a malignant process	2
	5 – высокая степень подозрения	2
Максимальная сумма Maximum amount	5 – high index of suspicion	
	–	8

Примечание. УЗИ – ультразвуковое исследование; ACR – Американская коллегия радиологов (American College of Radiology); TI-RADS – Thyroid Imaging, Reporting and Data System.

Note. ACR – American College of Radiology; TI-RADS – Thyroid Imaging, Reporting and Data System; USI – ultrasound investigation.

баллами отражены в табл. 1; см. также [1]). По результатам сравнения и дополнительной оценки параметров было сделано заключение о том, в какой степени этот в итоге несколько модифицированный «набор» компонентов может быть полезен для диагностики высококодифференцированного (в прежнем понимании) рака щитовидной железы на дооперационном этапе.

Статистическую обработку данных проводили параметрическими и непараметрическими методами в программе Statistica v. 8 с целью определения величины критерия p .

Результаты

Помимо таких параметров, как цитологическое заключение по Bethesda Score, оценка данных ультразвукового исследования по TI-RADS (Thyroid Imaging, Reporting and Data System), результат эластографии, оценивали роль мужского пола, возраста моложе 20 лет или старше 40 лет, случаев рака щитовидной железы в семье, наличия тиреоидных «холодных» узлов, лучевой терапии или иного контакта с радиацией в анамнезе. Баллы, присвоенные этим параметрам (начиная с мужского пола), описаны в предыдущей публикации [1], а результаты статистического анализа по критери-

ям Стьюдента и Манна–Уитни представлены соответственно в табл. 2 и 3 (которая была введена потому, что значения не всех показателей в табл. 2 имели нормальное распределение). Эти таблицы были дополнены ранее не использовавшимся параметром, оценивающим в баллах индекс массы тела (ИМТ): 0 баллов – ИМТ <30 кг/м², 0,5 балла – ИМТ ≥30 кг/м². Включение этого нового параметра обусловлено тем, что ИМТ в группе Р был при учете ошибки средней статистически значимо выше (29,14 ± 0,80 кг/м²), чем в группе Д (26,45 ± 1,01 кг/м², $p < 0,05$), и тем, что по предложению Всемирной организации здравоохранения ИМТ ≥30 кг/м² рассматривается как критерий ожирения.

Балльная оценка таких параметров, как цитологическое заключение по Bethesda Score, результат ультразвукового исследования по TI-RADS, результат эластографии, была статистически значимо более высокой в группе Р, чем в группе Д (см. табл. 2 и 3). Оценка остальных представленных в табл. 2 параметров в сравниваемых группах не различалась, хотя при оценке ИМТ значение p было меньшим, чем при оценке пола, что соответствовало большей величине ИМТ (в кг/м²) в группе Р. Как следствие, было решено сравнить в группах Р и Д суммы баллов вышеуказанных параметров

Таблица 2. Оценка параметров, входящих в «Петровский» диагностический балльный показатель риска злокачественности узла в щитовидной железе, у пациентов с доброкачественным процессом (Д) и карциномой щитовидной железы (Р), распределенных по группам в зависимости от результатов гистологического исследования, баллы, $M \pm \sigma$

Table 2. Evaluation of the parameters included into the Petrov thyroid cancer score (PTCS) in patients with benign thyroid tumors (D) and thyroid carcinoma (P), divided into groups according to the results of histological examination, score, $M \pm \sigma$

Параметр Parameter	Группа Д (n = 35) Group D (n = 35)	Группа Р (n = 61) Group P (n = 61)	t-value	p (тест Стьюдента) Student's test
Bethesda	0,97 ± 1,06	3,12 ± 1,244	8,60	<0,01
TI-RADS	0,71 ± 0,33	1,30 ± 0,653	4,98	<0,01
Эластография Elastography	0,17 ± 0,270	0,61 ± 0,475	4,97	<0,01
Пол Sex	0,057 ± 0,027	0,098 ± 0,025	1,04	>0,3
Возраст Age	0,34 ± 0,24	0,32 ± 0,242	0,46	>0,6
Рак щитовидной железы в семейном анамнезе Thyroid cancer in family anamnesis	0,014 ± 0,085	0,008 ± 0,064	0,40	>0,7
«Холодные» тиреоидные узлы* “Cold” nodes in the thyroid gland*	0,50 ± 0,000	0,33 ± 0,289	1,0	>0,3
Лучевая терапия или иной контакт с радиацией в анамнезе Radiation therapy or another action of radioactivity in the anamnesis	0,03 ± 0,169	0,016 ± 0,128	0,40	>0,6
Индекс массы тела Body mass index	0,13 ± 0,222	0,19 ± 0,244	1,20	>0,2
Сумма 1** Total score 1**	1,86 ± 1,173	5,03 ± 0,265	8,34	<0,01
Сумма 2*** Total score 2***	2,04 ± 1,153	5,32 ± 0,275	8,34	<0,01

*Оценены данные небольшого числа пациентов; в целом параметр дает мало полезной информации, что подтверждается и данными литературы [2].

**Сумма баллов при оценке параметров Bethesda, TI-RADS, эластография, пол.

***Сумма баллов при оценке параметров Bethesda, TI-RADS, эластография, индекс массы тела.

Примечание. TI-RADS – Thyroid Imaging, Reporting and Data System.

*Data on a small number of patients were evaluated; in general, the parameter provides little useful information, which is confirmed by the literature data [2].

**Total score calculated using Bethesda system, TI-RADS classification, elastography, gender.

***Total score calculated using Bethesda system, TI-RADS classification, elastography, body mass index.

Note. TI-RADS – Thyroid Imaging, Reporting and Data System.

в 2 разных комбинациях (см. примечания к табл. 2 и 3). В обоих случаях суммировали оценки по параметрам: цитологическое заключение по Bethesda Score, результат ультразвукового исследования по TI-RADS, результат эластографии, но в сумму 1 вошла оценка пола, а в сумму 2 – оценка ИМТ.

Сумма 1 и сумма 2 были статистически значимо более высокими в группе Р, что с учетом большего среднего значения ИМТ в этой группе (см. выше) позволило выбрать для дальнейшего анализа параметры, составившие сумму 2, т. е. комбинацию, в которой вместо пола учитывается ИМТ.

Распределение пациентов по возрасту сумм 2 показало, что ее величина ≥ 5 баллов выявлена

в 38 (62,3 %) из 61 наблюдения в группе Р и ни в одном случае в группе Д.

В то же время при гистологическом исследовании операционного материала высокодифференцированная (т. е. папиллярная и фолликулярная в соответствии с терминологией, использовавшейся до опубликования классификации ВОЗ 2017 г.) карцинома щитовидной железы была обнаружена, в частности, у 14 (23 %) больных группы Р, у которых сумма 2 не превышала 3,5 балла (см. рисунок), причем, по данным предоперационного цитологического исследования, в 11 случаях речь шла о фолликулярных опухолях, в 3 – о коллоидных образованиях.

Таблица 3. Оценка параметров, входящих в «Петровский» диагностический балльный показатель риска злокачественности узла в щитовидной железе и не имеющих нормального распределения, у пациентов с доброкачественным процессом (Д) и карциномой щитовидной железы (Р), разделенных по группам в зависимости от результатов гистологического исследования, баллы, Ме (95 % ДИ)

Table 3. Evaluation of the parameters with non-normal distribution included into the Petrov thyroid cancer score (PTCS) in patients with benign thyroid tumors (D) and thyroid carcinoma (P), divided into groups according to the results of histological examination, score, Me (95 % CI)

Параметр Parameter	Группа Д (n = 35) Group D (n = 35)	Группа Р (n = 61) Group P (n = 61)	U	Z (adjusted)	p
Bethesda	0,5 (0,0–2,0)	4,0 (2,0–4,0)	248,5	–6,50405	0,000000
TI-RADS	0,5 (0,5–1,0)	1,0 (0,5–2,0)	540,5	–4,27474	0,000060
Эластография Elastography	0,0 (0,0–0,5)	0,5 (0,0–1,0)	499,5	–4,60486	0,000015
Пол Sex	0,0 (0,0–0,5)	0,0 (0,0–0,5)	979,5	–1,03770	0,502943
Индекс массы тела Body mass index	0,0 (0,0–0,5)	0,0 (0,0–0,5)	939,5	–0,97435	0,32988
Сумма 1* Total score 1*	1,5 (1,0–2,5)	5,5 (3,5–7,0)	240,0	–6,34104	0,000000
Сумма 2** Total score 2**	2,0 (1,0–3,0)	6,0 (3,5–7,0)	244,00	–6,29133	0,000000

*Сумма баллов при оценке параметров Bethesda, TI-RADS, эластография, пол.

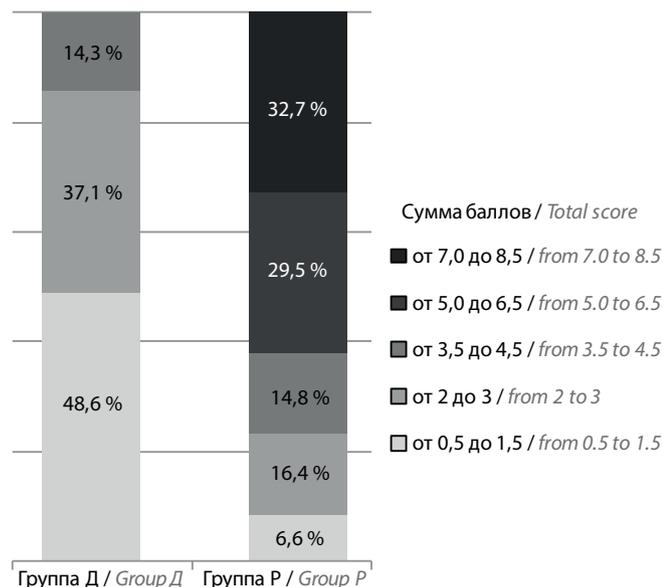
**Сумма баллов при оценке параметров Bethesda, TI-RADS, эластография, индекс массы тела.

*Total score calculated using Bethesda system, TI-RADS classification, elastography, gender.

**Total score calculated using Bethesda system, TI-RADS classification, elastography, body mass index.

Примечание. ДИ – доверительный интервал; TI-RADS – Thyroid Imaging, Reporting and Data System.

Note. CI – confidence interval; TI-RADS – Thyroid Imaging, Reporting and Data System.



Распределение пациентов с доброкачественным процессом (группы Д) и карциномой щитовидной железы (группа Р) по сумме 4 избранных параметров «Петровского» диагностического балльного показателя риска злокачественности узла в щитовидной железе (цитологическое заключение по Bethesda Score, результат ультразвукового исследования по Thyroid Imaging, Reporting and Data System, результат эластографии, индекс массы тела)

Distribution of patients with benign thyroid tumors and thyroid carcinoma (divided into groups according to the results of histological examination) by 4 selected parameters from the Petrov thyroid cancer score (cytological conclusion according to Bethesda Score, ultrasound investigation (Thyroid Imaging, Reporting and Data System), elastography, body mass index)

С другой стороны, при оценке морфологического варианта тиреоидной карциномы во всей группе Р (n = 61) и у 38 больных с суммой 2, составившей ≥ 5 баллов, частота типичной папиллярной (соответственно 72,1 и 86,7 %), фолликулярного варианта папиллярной (19,7 и 10,5 %) и фолликулярной карциномы (8,2 и 2,6 %) обнаруживала тенденцию к преобладанию типичного (классического) папиллярного варианта над фолликулярным в случае высокого значения PCTS, рассчитанного на основе суммы 2.

Обсуждение и заключение

Попытки разработать способ дифференцирования доброкачественных и злокачественных образований щитовидной железы на этапе первичного обращения предпринимались многократно [3–5] и многие другие). Успешность подобных попыток определяется доступностью используемых методов и надежностью результатов. Предлагаемый нами PCTS характеризуется 2 особенностями:

1) с помощью доступных диагностических методов он позволяет уже при первичном обращении выделить группу пациентов с суммарной оценкой 4 вышеперечисленных параметров $\geq 5,0$ и констатировать у них высокий риск рака щитовидной железы, причем чаще типичного папиллярного варианта карциномы;

2) он основан не только на оценке параметров, являющихся результатами визуализации (ультразвукового

исследования по Thyroid Imaging, Reporting and Data System, эластографии) и цитологического исследования (по Bethesda Score), но и на оценке доступного антропометрического параметра (ИМТ), значение которого лишь иногда ставится под сомнение (с учетом типа избыточной массы тела [6, 7]), но который в данном случае играет важную роль как компонент общего балльного показателя.

Остается под вопросом возможность применения модифицированного варианта PCTS у немалой группы пациентов, нуждающейся в уточнении диагноза путем дополнительных исследований, как и во многих других работах, посвященных установлению природы случайно или неслучайно обнаруженных узлов щитовидной

железы (например, [3]). К числу дополнительных диагностических методов в настоящее время могут быть отнесены, в частности, определение профиля микроРНК и особенностей экзосом, развиваемое и в нашем центре [8], и использование так называемых мультигеномных классификаторов (например, ThyroSeq v3), а также некоторые другие, необходимые прежде всего в случае сомнительных цитологических заключений [9, 10]. Полученные нами результаты применения PCTS позволяют заключить, что внимание при этом должно быть сосредоточено не только на фолликулярных неоплазиях, но и на тиреоидных узлах иного характера (включая коллоидные), что требует продолжения исследований в соответствующем направлении.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Беляев А.М., Берштейн Л.М., Васильев Д.А. и др. «Петровский» диагностический балльный показатель риска злокачественности при наличии узла в щитовидной железе (Petrov Thyroid Cancer Score, PTCS). Опухоли головы и шеи 2018;8(1):17–23. [Belyaev A.M., Berstein L.M., Vasil'ev D.A. et al. Diagnostic score of malignancy risk in the people having a node in thyroid gland (Petrov Thyroid Cancer Score, PTCS) Opuholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2018;8(1):17–23. (In Russ.)]. DOI: 0.17650/2222-1468-2018-8-1-17-23.
2. Jackson B.S. Controversy regarding when clinically suspicious thyroid nodules should be subjected to surgery: review of current guidelines. *Medicine* (Baltimore) 2018;97(50):e13634. DOI: 10.1097/MD.00000000000013634.
3. Russ G., Lebouleux S., Leenhardt L., Hegedüs L. Thyroid incidentalomas: epidemiology, risk stratification with ultrasound and workup. *Eur Thyroid J* 2014;3(3):154–63. DOI: 10.1159/000365289.
4. Haugen B.R., Alexander E.K., Bible K.C. et al. 2015 American Thyroid Association Management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American Thyroid Association Guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2015;26(1):1–133. DOI: 10.1089/thy.2015.0020.
5. Бельцевич Д.Г., Ванушко В.Э., Румянцев П.О. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению высокодифференцированного рака щитовидной железы у взрослых, 2017 год. *Эндокринная хирургия* 2017;11(1):6–27. [Beltsevich D.G., Vanushko V.E., Rumyantsev P.O. et al. 2017 Russian clinical practice guidelines for differentiated thyroid cancer diagnosis and treatment. *Endokrinnyaya Khirurgiya = Endocrine Surgery* 2017;11(1):6–27. (In Russ.)]. DOI: 10.14341/serg201716_27.
6. Schmid D., Ricci C., Behrens G., Leitzmann M.F. Adiposity and risk of thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2015;16(12):1042–54. DOI: 10.1111/obr.12321.
7. Kwon H., Chang Y., Cho A. et al. Metabolic obesity phenotypes and thyroid cancer risk: a cohort study. *Thyroid* 2019;29(3):349–58. DOI: 10.1089/thy.2018.0327.
8. Samsonov R., Burdakov V., Shtam T. et al. Plasma exosomal miR-21 and miR-181a differentiates follicular from papillary thyroid cancer. *Tumour Biol* 2016;37(9):12011–21. DOI: 10.1007/s13277-016-5065-3.
9. Steward D.L., Carty S.E., Sippel R.S. et al. Performance of a multigene genomic classifier in thyroid nodules with indeterminate cytology: a prospective blinded multicenter study. *JAMA Oncol* 2018 Nov 8. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.4616.
10. Nikiforov Y.E., Carty S.E., Chiosea S.I. et al. Impact of the multi-gene ThyroSeq next-generation sequencing assay on cancer diagnosis in thyroid nodules with atypia of undetermined significance/follicular lesion of undetermined significance cytology. *Thyroid* 2015;25(11):1217–23. DOI: 10.1089/thy.2015.0305.

Вклад авторов

А.М. Беляев: обсуждение дизайна и первоначального варианта статьи, утверждение ее окончательного варианта;
 Л.М. Берштейн: предложение дизайна, критический анализ литературы, написание первоначального варианта статьи, утверждение ее окончательного варианта;
 Д.А. Васильев: критический анализ литературы, утверждение окончательного варианта статьи;
 Е.В. Костромина: критический анализ литературы, обсуждение первоначального варианта статьи, утверждение ее окончательного варианта;
 Л.И. Крживицкая: критический анализ литературы, обсуждение первоначального варианта статьи, утверждение ее окончательного варианта;
 З.А. Раджабова: обсуждение дизайна и первоначального варианта статьи, утверждение ее окончательного варианта;
 А.С. Артемьева: обсуждение дизайна и первоначального варианта статьи, утверждение ее окончательного варианта;
 Е.В. Цырлина: обсуждение первоначального варианта статьи, утверждение ее окончательного варианта;
 П.И. Крживицкий: критический анализ литературы, утверждение окончательного варианта статьи;
 А.А. Михетько: обзор публикаций по теме статьи, обсуждение первоначального варианта и утверждение окончательного варианта статьи;
 А.В. Мищенко: обзор публикаций по теме статьи, обсуждение первоначального варианта статьи, утверждение ее окончательного варианта.

Authors' contributions

A.M. Belyaev: discussion of the design and the draft of the article, approval of its final version;
L.M. Berstein: design proposal, critical literature analysis, writing of the draft of the article, approval of its final version;
D.A. Vasilyev: critical literature analysis, approval of the final version of the article;
E.V. Kostromina: critical literature analysis, discussion of the draft of the article, approval of its final version;
L.A. Krasilnikova: critical literature analysis, discussion of the draft of the article, approval of its final version;
Z.A. Radzhabova: discussion of the design and the draft of the article, approval of its final version;
A.S. Artemyeva: discussion of the design and the draft of the article, approval of its final version;
E.V. Tsyrlina: discussion of the article draft, approval of the final version of the article;
P.I. Krzhivitsky: critical literature analysis, approval of the final version of the article;
A.A. Mikhetko: reviewing of publications of the article's theme, discussion of the draft and approval of the final version of the article;
A.V. Mishchenko: reviewing of publications of the article's theme, discussion of the draft and approval of the final version of the article.

ORCID авторов/ORCID of authors

A.M. Беляев/A.M. Belyaev: <https://orcid.org/0000-0001-5580-4821>
Л.М. Берштейн/L.M. Berstein: <https://orcid.org/0000-0002-5112-3372>
Д.А. Васильев/D.A. Vasilyev: <https://orcid.org/0000-0002-4215-2948>
Е.В. Костромина/E.V. Kostromina: <https://orcid.org/0000-0002-4245-687X>
Л.А. Красильникова/L.A. Krasilnikova: <https://orcid.org/0000-0003-2809-171X>
З.А. Раджабова/Z.A. Radzhabova: <https://orcid.org/0000-0002-6895-0497>
А.С. Артемьева/A.S. Artemyeva: <https://orcid.org/0000-0002-2948-397X>
Е.В. Цырлина/E.V. Tsyrlina: <https://orcid.org/0000-0002-0882-6697>
П.И. Крживицкий/P.I. Krzhivitsky: <https://orcid.org/0000-0002-6864-6348>
А.А. Михетько/A.A. Mikhetko: <https://orcid.org/0000-0002-3396-125X>
А.В. Мищенко/A.V. Mishchenko: <https://orcid.org/0000-0001-7921-3487>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.
Informed consent. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Возможности ультразвукового исследования в диагностике опухолей гортани и гортаноглотки

Г.Ф. Аллахвердиева, Г.Т. Синюкова, Т.Ю. Данзанова, Е.В. Ковалева, О.А. Саприна, Е.А. Гудилина
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478 Москва, Каширское ш., 24

Контакты: Гонча Фаридовна Аллахвердиева goncha06@rambler.ru

Цель исследования – оценить возможности ультразвукового исследования (УЗИ) в диагностике плоскоклеточного рака гортани и гортаноглотки и оценке его распространенности.

Материалы и методы. УЗИ проведено у 100 пациентов (7 женщин, 93 мужчин) с плоскоклеточным раком гортани и гортаноглотки в возрасте от 36 до 85 лет. При диагностике оценивали подвижность голосовых связок, состояние хрящей гортани, распространенность опухолевого процесса на анатомические структуры в полости гортани и вне ее. Во всех случаях выполнена гистологическая верификация диагноза.

Результаты. У 75 пациентов опухоль гортани и гортаноглотки была первичной, у 25 больных – рецидивной. У 81 пациента опухоль располагалась в гортани (у 13 – в надскладочном отделе, у 67 – в складочном отделе, у 1 – в подскладочном отделе), у 19 – в гортаноглотке. Определены наиболее характерные ультразвуковые признаки опухолей гортани и гортаноглотки с учетом их локализации. При сравнении данных УЗИ с результатами гистологического исследования и операционными находками установлено, что чувствительность УЗИ в обнаружении опухоли гортани и гортаноглотки составила 94,1 %, точность – 91,9 %, эффективность – 47 %, прогностическая ценность положительного результата – 97,5 %. Специфичность не оценивали из-за отсутствия истинно отрицательных результатов.

Заключение. Установлена высокая точность и прогностическая ценность метода УЗИ в диагностике первичных и рецидивных опухолей гортани и гортаноглотки.

Ключевые слова: опухоли гортани и гортаноглотки, ультразвуковое исследование, хрящи гортани, опухоли голосовых связок

Для цитирования: Аллахвердиева Г.Ф., Синюкова Г.Т., Данзанова Т.Ю. и др. Возможности ультразвукового исследования в диагностике опухолей гортани и гортаноглотки. Опухоли головы и шеи 2019;9(2):17–28.

DOI: 10.17650/2222-1468-2019-9-2-17-28

Utility of ultrasound examination in the diagnosis of laryngeal and hypopharyngeal cancers

G.F. Allakhverdieva, G.T. Sinyukova, T.Yu. Danzanova, E.V. Kovaleva, O.A. Saprina, E.A. Gudilina
N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia;
24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

The study objective is to evaluate the utility of ultrasound (US) examination in the diagnosis of laryngeal/hypopharyngeal squamous cell carcinoma and in the assessment of tumor spread.

Materials and methods. We performed US examination in 100 patients (7 females and 93 males) with laryngeal/hypopharyngeal cancer aged between 36 and 85 years. We evaluated vocal cord mobility, condition of the laryngeal cartilages, and tumor invasion to the adjacent tissues within the larynx and beyond it. In all patients, the diagnosis was confirmed by histological examination.

Results. Seventy-five patients had primary laryngeal/hypopharyngeal tumors, whereas the remaining 25 patients presented with recurrent cancer. Eighty-one participants were found to have laryngeal cancer; of them, 13 patients had tumors in the supraglottis; 67 patients had tumors located in the glottis; and 1 patient had a tumor of the subglottis. Nineteen patients were diagnosed with hypopharyngeal tumors. We have identified the most typical US signs of laryngeal/hypopharyngeal tumors considering their location and compared the results of US examination with histology of surgical specimens. US examination demonstrated a sensitivity of 94.1 %, accuracy of 91.9 %, efficacy of 47.0 %, and positive predictive value of 97.5 %. Specificity was not evaluated since we had no negative results.

Conclusion. US examination is a highly accurate method for the diagnosis of both primary and recurrent laryngeal/hypopharyngeal tumors.

Key words: laryngeal and hypopharyngeal tumors, ultrasound examination, laryngeal cartilages, vocal cord tumors

For citation: Allakhverdieva G.F., Sinyukova G.T., Danzanova T.Yu. et al. Utility of ultrasound examination in the diagnosis of laryngeal and hypopharyngeal cancers. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2019;9(2):17–28.

Введение

Опухоли гортани составляют 1/4 от общего числа случаев злокачественных новообразований головы и шеи. Наиболее частое злокачественное новообразование гортани — плоскоклеточный рак (около 98 % случаев). Доля неэпителиальных злокачественных опухолей гортани, по данным литературы, варьирует от 0,5 до 2,2 % [1, 2].

Риск развития рецидивов рака гортани и выживаемость пациентов в основном зависят от стадии, на которой диагностировано заболевание, распространенности опухолевого процесса и адекватности противоопухолевого лечения [3–5]. В диагностике опухолей гортани и определении стадии методами выбора считаются ларингоскопия, рентгеновская компьютерная (РКТ) и магнитно-резонансная (МРТ) томография [6].

Из всех методов ранней диагностики опухолей, поражающих слизистую оболочку, ведущим остается фиброларингоскопия [7, 8]. Однако этот метод не лишен недостатков: фиброларингоскопию невозможно провести при стенозе гортани, который часто развивается у пациентов с распространенным опухолевым процессом. К другим недостаткам метода относят низкую информативность при определении распространенности по подслизистому слою опухолей эндифитного и смешанного типа, в том числе нарушающих целостность хрящей гортани [9, 10].

По мере совершенствования технологий лучевой диагностики мультиспиральная компьютерная томография постепенно вытесняет РКТ, используя новейшие цифровые технологии [11–15].

Степень инвазии опухоли в хрящи гортани — наиболее важный критерий для определения стадии рака гортани. Американский объединенный онкологический комитет (American Joint Committee on Cancer) классифицирует незначительную инвазию опухоли в хрящ как T3, а полную инвазию и нарушение целостности хряща — как T4. Исследования выявили тенденцию к гипердиагностике опухолевой инвазии в хрящи гортани при использовании РКТ (реактивное воспаление хрящей принимается за опухолевую инвазию) [16, 17].

Чувствительность РКТ в оценке степени инвазии опухоли в щитовидный хрящ, по данным различных авторов, наиболее низкая (40–85 %), а в перстневидный и черпаловидный хрящи — более высокая (76 и 79 % соответственно) [18, 19].

МРТ обладает высокой чувствительностью (89–95 %), но более низкой специфичностью (74–84 %) по сравнению с РКТ в выявлении инвазии в хрящи. Отрицательное прогностическое значение МРТ (в исключении инвазии в хрящи) также велико — 94–96 % [18].

Однако и с помощью МРТ не всегда удается отличить псевдотуморозный отек вокруг хряща и фиброзные изменения от неопластического процесса [20].

РКТ и МРТ относятся к дорогостоящим исследованиям и имеют ограничения. РКТ несет лучевую

нагрузку, а МРТ нельзя выполнить при наличии в организме металлоконструкций. Йодсодержащие контрастные препараты запрещено использовать у определенных групп пациентов.

Существуют единичные исследования, в которых показана высокая диагностическая ценность ультразвукового исследования (УЗИ) как неинвазивного метода оценки подвижности голосовых связок [21]. Для оценки распространения опухоли за пределы гортани необходима визуализация щитовидной железы, мягких тканей вокруг гортани, щитовидной и щитоперстневидной мембран, подскладочного отдела, сосудистого пучка — все эти структуры хорошо доступны для УЗИ [20, 22]. Однако следует строго придерживаться методики осмотра для установления анатомической принадлежности и правильной интерпретации полученных данных.

Ультразвуковую томографию с использованием высокочастотных датчиков при опухолях гортани обычно проводят для оценки изменений лимфатических узлов шеи [23], мягких тканей и щитовидной железы и крайне редко — для исследования самой опухоли гортани, распространенности опухолевого процесса на внутригортанные структуры. Это обусловлено анатомическими особенностями гортани, такими как наличие хрящевого каркаса и частичное его окостенение у взрослых людей, а также наличие воздуха в полости гортани, что затрудняет ее исследование. Лишь в единичных зарубежных работах по изучению ультразвуковой анатомии гортани сравниваются изображения, полученные при РКТ и УЗИ в стандартных проекциях [3]. Хорошо известно, что при УЗИ можно получить изображение в самых разных проекциях (поперечной, сагитальной, промежуточных) путем изменения наклона датчика и угла сканирования относительно поверхности исследуемого объекта.

Сегодня УЗИ входит в стандарт осмотра пациентов при подозрении на опухоль гортани и глотки. Цель УЗИ — выявление первичной опухоли, деформации и деструкции гортани, инвазии опухоли в окружающие ткани, пищевод, магистральные кровеносные сосуды шеи, а также обнаружение метастазов в регионарных шейных лимфатических узлах и печени [24]. Однако в большинстве медицинских учреждений на практике ультразвуковую томографию применяют лишь как метод выявления метастазов в лимфатических узлах шеи. Не существует единой методологической системы осмотра гортани с полным описанием ультразвуковых ориентиров для специалистов.

Цель данного исследования — оценить возможности УЗИ в диагностике плоскоклеточного рака гортани и гортаноглотки и оценке его распространенности.

Материалы и методы

В исследование были включены 100 пациентов (7 женщин, 93 мужчины) с плоскоклеточным раком

гортани и гортаноглотки в возрасте от 36 до 85 лет. Во всех случаях была проведена гистологическая верификация диагноза.

В задачи УЗИ входило выявление опухоли, определение ее размеров, оценка состояния хрящей гортани, подвижности и симметричности голосовых связок, вовлечения в процесс окружающих структур и органов, в том числе гортаноглотки, щитовидной железы, трахеи, пищевода, магистральных сосудов шеи, оценка состояния регионарных лимфатических узлов шеи. Полученные данные мы сравнивали с результатами гистологического исследования после операции. Верификацию опухоли гортани и гортаноглотки осуществляли путем биопсии опухоли во время эндоскопического исследования. При неинформативности эндоскопического исследования или невозможности провести фиброларингоскопию диагноз устанавливали посредством тонкоигольной аспирационной биопсии в ходе УЗИ, в том числе биопсии регионарных лимфатических узлов в случае их метастатического поражения.

Во всех случаях опухоли гортани представляли собой плоскоклеточный ороговевающий или неороговевающий рак различной степени дифференциации (табл. 1). При этом различные фрагменты операционного материала, по данным гистологического исследования, могли быть квалифицированы и как ороговевающий, и как неороговевающий плоскоклеточный рак.

Таблица 1. Распределение пациентов в зависимости от гистологического строения опухоли гортани и гортаноглотки

Table 1. Distribution of patients according to histological type of laryngeal/hypopharyngeal tumors

Гистологическое строение опухоли Histological type	Число пациентов (n = 100), абс. Number of patients (n = 100), abs.
Плоскоклеточный высокодифференцированный рак Well differentiated squamous cell carcinoma	28
Плоскоклеточный умереннодифференцированный рак Moderately differentiated squamous cell carcinoma	60
Плоскоклеточный низкодифференцированный рак Poorly differentiated squamous cell carcinoma	12

У 81 пациента опухоль располагалась в гортани (в том числе у 13 – в надскладочном отделе, у 67 – в складочном отделе, у 1 – в подскладочном отделе), у 19 – в гортаноглотке. Опухоли складочного отдела гортани чаще всего были II стадии (28 случаев), опухоли надскладочного отдела – III и IV стадии (8 и 4 случая

соответственно). Единственный пациент с опухолью подскладочного отдела гортани имел III стадию заболевания. При опухолях гортаноглотки чаще диагностирована IV стадия (12 случаев), причем в относительных цифрах частота опухолей IV стадии была значительно выше в гортаноглотке (63,2 %), чем в складочном отделе гортани (20,9 %) (табл. 2).

Таблица 2. Распределение пациентов с опухолями гортани и гортаноглотки в зависимости от стадии и локализации (n = 100)

Table 2. Distribution of patients with laryngeal/hypopharyngeal tumors according to tumor stage and location (n = 100)

Стадия Stage	Число пациентов, абс. (%) Number of patients, abs. (%)			
	Надскладочный отдел (n = 13) Supraglottis (n = 13)	Складочный отдел (n = 67) Glottis (n = 67)	Подскладочный отдел (n = 1) Subglottis (n = 1)	Гортаноглотка (n = 19) Hypopharynx (n = 19)
I (n = 16)	1 (7,7)	15 (22,4)	0	0*
II (n = 31)	0*	28 (41,8)	0	3 (15,8)*
III (n = 23)	8 (61,5)* **	10 (14,9)	1 (100,0)	4 (21,0)
IV (n = 30)	4 (30,8)	14 (20,9)	0	12 (63,2)*

*Различия с числом опухолей складочного отдела статистически значимы (p < 0,05).

**Различия с числом опухолей гортаноглотки статистически значимы (p < 0,05).

*Significant differences when compared to tumors of the glottis (p < 0.05).

**Significant differences when compared to hypopharyngeal tumors (p < 0.05).

Примечание. В скобках указана доля от общего числа случаев опухолей определенной локализации.

Note. Figures in brackets indicate the proportion from the total number of tumors of certain location.

Реже встречались опухоли, соответствующие критериям T1 и T4 (в 16 и 17 % случаев), а наиболее часто – T2 (в 41 %). Критериям T3 и T4 чаще соответствовали опухоли гортаноглотки, чем опухоли гортани (табл. 3).

У 75 пациентов опухоль гортани и гортаноглотки была первичной, у 25 – рецидивной (табл. 4).

У 86 пациентов с первичными и рецидивными опухолями гортани и гортаноглотки осуществлено хирургическое вмешательство, в том числе у 31 – лимфодиссекция (у 23 – на стороне поражения, у 8 – двусторонняя). У 35 больных оно было единственным методом лечения, а у 51 пациента сочеталось с другими методами (была проведена лучевая или химиолучевая терапия до или после операции (в зависимости от прогностически неблагоприятных факторов). Необходимо отметить, что разнообразие методов лечения и вариантов их комбинирования было обусловлено тем, что в наше исследование были включены пациенты,

Таблица 3. Распределение пациентов с опухолями гортани и гортаноглотки в зависимости от локализации и характеристики по классификации TNM ($n = 100$)

Table 3. Distribution of patients with laryngeal/hypopharyngeal tumors according to tumor location and TNM stage ($n = 100$)

TNM	Число пациентов, абс. (%) Number of patients, abs. (%)			
	Надскладочный отдел ($n = 13$) Supraglottis ($n = 13$)	Складочный отдел ($n = 67$) Glottis ($n = 67$)	Подскладочный отдел ($n = 1$) Subglottis ($n = 1$)	Гортаноглотка ($n = 19$) Hypopharynx ($n = 19$)
T1N0M0 ($n = 16$)	1 (7,7)	15 (22,4)**	0	0
T2N0–3M0 ($n = 41$)	10 (76,9)*.**	28 (41,8)**	0	3 (15,8)
T3N0–3M0 ($n = 26$)	2 (15,4)**	13 (19,4)**	1 (100,0)	10 (52,6)
T4N0–2M0 ($n = 17$)	0**	11 (16,4)	0	6 (31,6)

*Различия с числом опухолей складочного отдела статистически значимы ($p < 0,05$).

**Различия с числом опухолей гортаноглотки статистически значимы ($p < 0,05$).

Примечание. В скобках указана доля от общего числа случаев опухолей определенной локализации.

*Significant differences when compared to tumors of the glottis ($p < 0.05$).

**Significant differences when compared to hypopharyngeal tumors ($p < 0.05$).

Note. Figures in brackets indicate the proportion from the total number of tumors of certain location.

Таблица 4. Частота первичных и рецидивных опухолей гортани и гортаноглотки ($n = 100$), абс. (%)

Table 4. Frequency of primary and recurrent laryngeal/hypopharyngeal tumors ($n = 100$), abs. (%)

Опухоль Tumor	Гортань ($n = 81$) Larynx ($n = 81$)	Гортаноглотка ($n = 19$) Hypopharynx ($n = 19$)
Первичные ($n = 75$) Primary ($n = 75$)	61 (75,3)	14 (73,7)
Рецидивные ($n = 25$) Recurrent ($n = 25$)	20 (24,7)	5 (26,3)

Примечание. В скобках указана доля от общего числа случаев опухолей определенной локализации.

Note. Figures in brackets indicate the proportion from the total number of tumors of certain location.

которые ранее проходили химиолучевое или лучевое лечение по месту жительства (табл. 5).

У 14 больных была проведена только химиолучевая терапия, все опухоли у этих пациентов были первичными.

Статистическая обработка материала выполнена с использованием пакета программ Statistica for Windows v. 10 и SPSS v. 21. Для оценки диагностической значимости УЗИ рассчитывали его чувствительность, специфичность, точность и проводили тест прогнозирования положительного результата. Расчет данных показателей осуществляли на основании полученных в ходе исследования: истинно положительных и истинно отрицательных, ложноположительных и ложноотрицательных результатов. При этом чувствительность отражает частоту правильного выявления

Таблица 5. Распределение пациентов с опухолями гортани и гортаноглотки по типу проведенного лечения ($n = 100$)

Table 5. Distribution of patients with laryngeal/hypopharyngeal tumors according to treatment they received ($n = 100$)

Вариант лечения Treatment	Первичные ($n = 75$) Primary ($n = 75$)		Рецидивные ($n = 25$) Recurrent ($n = 25$)	
	абс. abs.	%	абс. abs.	%
Операция ($n = 35$) Surgery ($n = 35$)	29	38,7	6	24,0
Операция, затем ХТ ($n = 4$) Surgery, then CT ($n = 4$)	2	2,7	2	8,0
Операция, затем ЛТ ($n = 7$) Surgery, then RT ($n = 7$)	7	9,3	0	0
ЛТ, затем операция ($n = 6$) RT, then surgery ($n = 6$)	2	2,7	4	16,0
Операция, затем ХТ + ЛТ ($n = 15$) Surgery, then CT + RT ($n = 15$)	10	13,3	5	20,0
ХТ + ЛТ, затем операция ($n = 19$) CT + RT, then surgery ($n = 19$)	11	14,7	8	32,0
ХТ + ЛТ ($n = 14$) CT + RT ($n = 14$)	14	18,6	0	0

Примечание. Указана доля от общего числа случаев первичных/рецидивных опухолей. ЛТ – лучевая терапия; ХТ – химиотерапия.

Note. Figures indicate the proportion from the total number of primary/recurrent tumors. CT – chemotherapy; RT – radiotherapy.

Таблица 6. Распределение опухолей гортани и гортаноглотки различной локализации по ультразвуковым характеристикам ($n = 92$), абс. (%)Table 6. Distribution of laryngeal/hypopharyngeal tumors of various location according to their ultrasonic characteristics ($n = 92$), abs. (%)

Характеристика Characteristic	Описание Description	Надскладочный отдел ($n = 11$) Supraglottis ($n = 11$)	Складочный отдел ($n = 61$) Glottis ($n = 61$)	Подскладочный отдел ($n = 1$) Subglottis ($n = 1$)	Гортаноглотка ($n = 19$) Hypopharynx ($n = 19$)
Контур Contours	Четкие Clear	0	7 (11,5)	0 (0)	0 (0)
	Нечеткие Fuzzy	11 (100,0)	54 (88,5)	1 (100,0)	19 (100,0)
Границы Borders	Ровные Smooth	0 (0)	12 (19,7)*	0 (0)	0 (0)
	Неровные Irregular	11 (100,0)	49 (80,3)*	1 (100,0)	19 (100,0)
Эхогенность Echogenicity	Пониженная Decreased	9 (81,8)	48 (78,7)*	0 (0)	19 (100,0)
	Средняя Moderate	2 (18,2)	13 (21,3)*	1 (100,0)	0 (0)
	Повышенная Increased	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Структура Structure	Однородная Homogeneous	1 (9,1)	12 (19,7)	0 (0)	3 (15,8)
	Неоднородная Non-homogeneous	10 (90,1)	49 (80,3)	1 (100,0)	16 (84,2)
Васкуляризация Vascularization	Отсутствует None	0 (0)	25 (41,0)*	1 (100,0)	0 (0)
	Пониженная (единич- ный сосуд в структуре) Low (a single vessel in the structure)	2 (18,2)	24 (39,3)	0 (0)	6 (31,6)
	Средняя (2–5 сосудов в структуре) Moderate (2–5 vessels in structure)	4 (36,4)	4 (6,6)**	0 (0)	3 (15,8)
	Повышенная (>5 сосудов) High (>5 vessels)	5 (45,4)	8 (13,1)*. **	0 (0)	10 (52,6)

*Различия с числом опухолей гортаноглотки статистически значимы ($p < 0,05$).

**Различия с числом опухолей надскладочного отдела статистически значимы ($p < 0,05$).

Примечание. В скобках указана доля от общего числа случаев опухолей определенной локализации.

*Significant differences when compared to hypopharyngeal tumors ($p < 0.05$).

**Significant differences when compared to supraglottis tumors ($p < 0.05$).

Note. Figures in brackets indicate the proportion from the total number of tumors of certain location.

патологии, общая точность — отношение числа правильных заключений о наличии или отсутствии патологии к общему числу заключений, специфичность — частоту правильного определения отсутствия патологии. Тест прогнозирования положительного результата позволяет вычислить вероятность того, что обследуемый действительно страдает этим заболеванием. Недостатком этого статистического показателя является его зависимость от частоты заболевания в группе.

Результаты

Ультразвуковые признаки опухолей гортани и гортаноглотки. После исключения случаев не визуализируемых опухолей и выраженных фиброзных изменений группа исследования включала 73 пациента с опухолями гортани и 19 — с опухолями гортаноглотки.

Опухоли имели разнообразную форму: овальную, продолговатую и неправильную. Большинство опухолей гортани и гортаноглотки всех локализаций характеризовались нечеткими контурами (88,5–100,0 %),

неровными границами (80,3–100,0 %), сниженной эхогенностью (78,7–100,0 %), неоднородной структурой (80,3–100,0 %) (табл. 6).

Повышенную и пониженную эхогенность определяли при сравнении опухоли с окружающими ее нормальными тканями. Средняя эхогенность встречалась реже пониженной и в основном была характерна для опухолей складочного отдела гортани. Повышенная эхогенность опухоли не выявлена ни в одном случае. Отдельные гиперэхогенные включения были описаны в структуре опухоли и рассматривались как прямые или косвенные признаки нарушения целостности хрящей гортани.

На рис. 1–3 представлены ультразвуковые томограммы неизмененных хрящей гортани.

Неоднородность структуры – смещение участков пониженной и средней эхогенности. Небольшие опухоли складочного отдела имели ровные границы и четкие контуры – возможно, из-за близости хрящей гортани, ограничивающих рост опухоли.

Чаще всего опухоли надскладочного отдела гортани и гортаноглотки характеризовались повышенной васкуляризацией, а опухоли складочного отдела гортани – пониженной (единичные сосуды были обнаружены при цветном доплеровском картировании). Высокая степень васкуляризации опухолей складочного отдела гортани, установленная при УЗИ с контрастным усилением, а также при эндосонографическом исследовании, позволяет говорить о том, что истинная васкуляризация опухоли при стандартном трансцервикальном осмотре могла быть искажена (результат зависел от возможности получения качественного изображения опухоли через хрящи гортани).

Определены основные ультразвуковые признаки, характерные для рака гортани, не выходящего за пределы полости гортани:

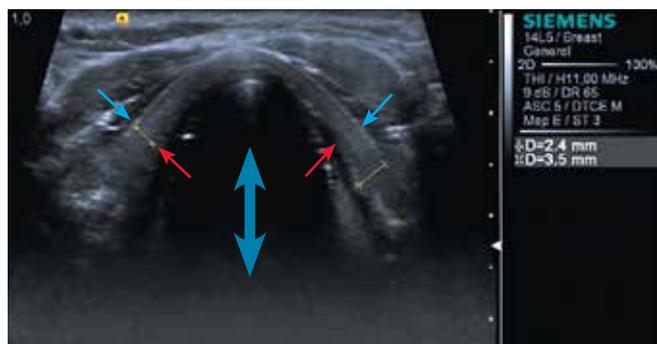


Рис. 1. Ультразвуковое исследование нормальной гортани у женщины 32 лет. Поперечная проекция. Тонкими синими стрелками обозначена наружная мембрана пластин щитовидного хряща, красными стрелками – внутренняя мембрана, широкой синей стрелкой – полость гортани
Fig. 1. Ultrasound examination of the normal larynx in a 32-year-old woman. Axial projection. Thin blue arrows indicate the outer membrane of the thyroid cartilage plates; red arrows indicate the internal membrane; thick blue arrow indicates the laryngeal cavity

- увеличение объема 1 или 2 половин гортани;
- нарушение нормальной ультразвуковой картины структур гортани в области опухоли;
- асимметрия движений голосовых связок при дыхании и фонационной пробе;
- деформация, смещение и сужение голосовой щели;
- неровный (фестончатый) внутренний контур просвета гортани;
- неподвижность гортани;
- инфильтрация околосоладочного клетчаточного пространства позади щитовидного хряща.

Ультразвуковые признаки распространения опухоли в пределах полости гортани:

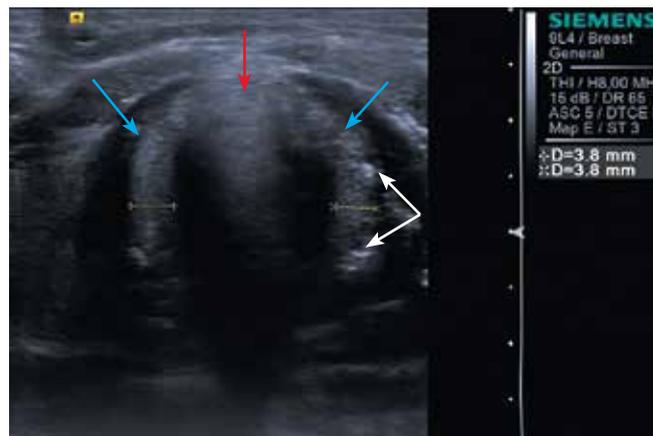


Рис. 2. Ультразвуковое исследование неизмененного перстневидного хряща во время глотательной пробы. Красная стрелка указывает на артефакты, возникшие вследствие движения надгортанника, синие стрелки – на дугу перстневидного хряща, белые стрелки – на участки кальцинации в перстневидном хряще)
Fig. 2. Ultrasound examination of an intact cricoid cartilage during the swallowing test. Red arrow indicates artifacts produced by the movement of the epiglottis; blue arrows indicate the arc of the cricoid cartilage; white arrows indicate calcification areas in the cricoid cartilage

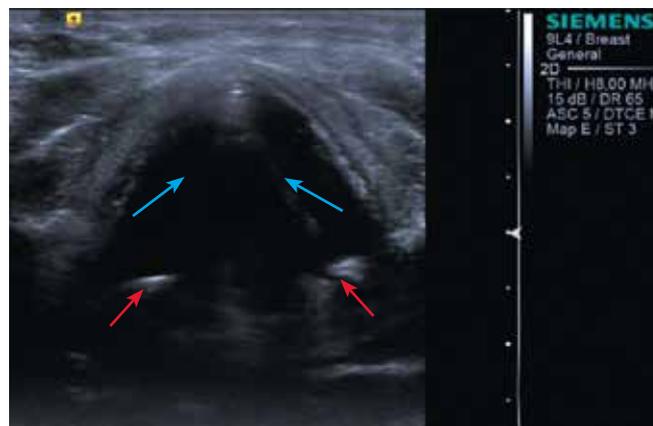


Рис. 3. Ультразвуковое исследование гортани у женщины 32 лет. Поперечная проекция. Синими стрелками отмечены голосовые связки, красными – черпаловидные хрящи
Fig. 3. Ultrasound examination of the larynx in a 32-year-old woman. Axial projection. Blue arrows indicate the vocal cords; red arrows indicate the arytenoid cartilages

- инфильтрация смежных отделов гортани (надскладочного, подскладочного);
- инфильтрация комиссуры;
- переход опухоли на противоположную полуокружность стенки гортани и инфильтрация противоположной голосовой связки;
- инфильтрация черпаловидных хрящей и внутренней мембраны щитовидных и перстневидных хрящей.

Высокая разрешающая способность высокочастотных датчиков (14 МГц) позволяет детально изучить строение хрящей гортани.

Ультразвуковые признаки деструкции хряща или нарушения его целостности:

- наличие опухолевой ткани в проекции хряща;
- прерывание контура хряща в той или иной части.

Ультразвуковые признаки опухолевой инвазии в хрящи были разделены по степени вовлеченности хряща в опухолевый процесс на 3 вида.

1. Нарушение целостности внутренней мембраны хряща.
2. Нарушение целостности хряща без выхода в окружающие мягкие ткани.
3. Нарушение целостности хряща с выходом опухоли в окружающие ткани, которое может быть:
 - локальным (<2 см);
 - протяженным (≥ 2 см) (муфтообразный охват опухолью хряща со всех сторон).

Опухоль, распространяясь на хрящ, может нарушить целостность только внутренней мембраны хряща, что характеризуется тесным прилеганием опухоли к внутренней мембране хряща, размытостью и нечеткостью границ между опухолью и поверхностью внутренней мембраны хряща.

При более глубоком распространении опухоли на все слои хряща (внутренняя, наружная мембрана и собственно хрящ) визуализируется «вздутость» и появление выпуклой «покрышки» в месте инвазии опухоли (рис. 4).

При выходе опухоли в окружающие мягкие ткани она нарушает контуры наружной мембраны, или наружной надхрящницы, и в виде инфильтрата распространяется на окружающие мышцы, сосуды, щитовидную железу и т. д. (рис. 5).

Выход опухоли в мягкие ткани может происходить локально, на небольшом участке (<2 см), при сохранении нормальных границ и структуры хряща на расположенных рядом участках. При распространенных формах опухоли гортани и гортаноглотки опухоль может муфтообразно охватывать хрящ со всех сторон (рис. 6).

Не во всех случаях можно оценить степень инвазии опухоли во все слои хряща. С возрастом слои собственно хряща истончаются, а в надхрящнице откладываются соли кальция. Нередко кальцинация может происходить локально и в толще собственно ткани хряща.



Рис. 4. Ультразвуковое исследование опухоли гортани. Поперечная проекция. Нарушение целостности перстневидного хряща. Синей стрелкой обозначено нарушение целостности перстневидного хряща, белой стрелкой – просвет гортани, красными – перстневидный хрящ
Fig. 4. Ultrasound examination of a laryngeal tumor. Axial projection. Impaired integrity of the cricoid cartilage; white arrow indicates the laryngeal lumen; red arrows indicate the cricoid cartilage

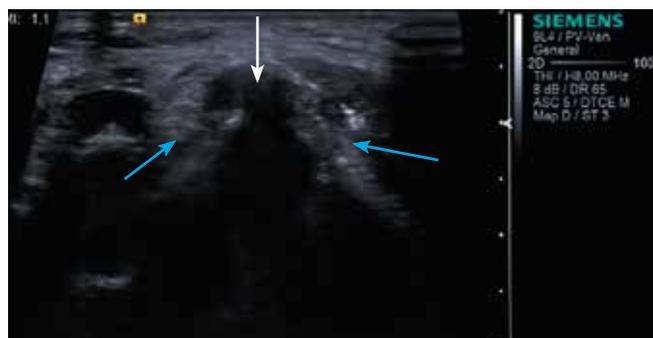


Рис. 5. Ультразвуковое исследование опухоли гортани. Поперечная проекция. Нарушение целостности щитовидного хряща, распространение опухоли за пределы гортани (обозначено синей стрелкой). Белые стрелки указывают на правую и левую пластины щитовидного хряща
Fig. 5. Ultrasound examination of a laryngeal tumor. Axial projection. Impaired integrity of the thyroid cartilage; the tumor spreads beyond the larynx (blue arrow). White arrows indicate right and left plates of the thyroid cartilage

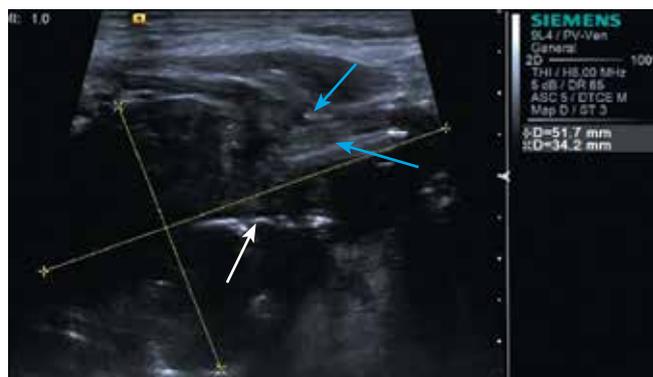


Рис. 6. Ультразвуковое исследование массивной опухоли гортани. Продольная проекция. Опухоль муфтообразно охватывает щитовидный хрящ (синими стрелками отмечены наружная и внутренняя мембраны) и перстневидный хрящ (обозначен белой стрелкой)
Fig. 6. Ultrasound examination of a massive laryngeal tumor. Sagittal projection. The tumor embraces the thyroid cartilage (blue arrows indicate external and internal membranes) and the cricoid cartilage (indicated by white arrow)

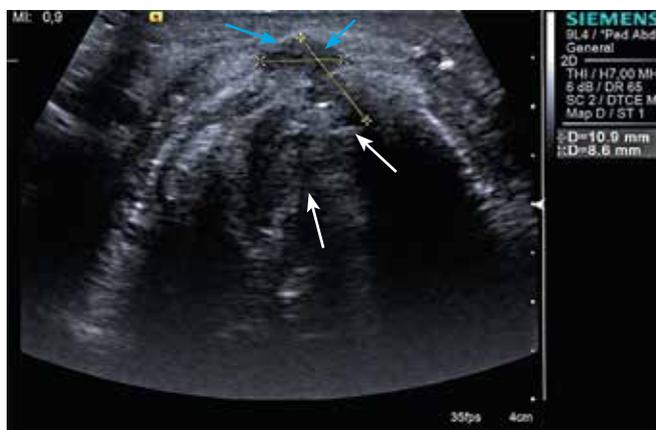


Рис. 7. Ультразвуковое исследование опухоли гортани с инфильтрацией щитоперстневидной мембраны. Поперечная проекция. Синими стрелками указан выход опухоли за границы полости гортани и инфильтрация щитоперстневидной мембраны, белыми стрелками – фрагмент опухоли в полости гортани

Fig. 7. Ultrasound examination of a laryngeal tumor with cricothyroid membrane infiltration. Axial projection. Blue arrows indicate tumor spread beyond the laryngeal cavity and cricothyroid membrane infiltration; white arrows indicate a fragment of the tumor in the laryngeal cavity

В этих случаях, а также при расположении опухоли в задних отделах гортани, где визуализация затруднена из-за «воздушного столба» в полости гортани, косвенным признаком нарушения целостности хряща было появление гиперэхогенных линейных (0,3–0,6 см) включений в структуре опухоли. Наличие таких включений в структуре опухоли должно настораживать в отношении распространенности опухолевого процесса на хрящевой каркас гортани.

Для инфильтрации опухолью мягких тканей шеи, в том числе щитоперстневидной мембраны гортани (рис. 7), мышц шеи пре- и параларингеального пространства, паратрахеальной клетчатки, щитовидной железы, был характерен инфильтрат пониженной эхогенности и неправильной формы с нечеткими неровными контурами и нарушением нормальной ультразвуковой структуры и анатомии исследуемых областей.

При распространении опухоли на грушевидные синусы визуализированы опухолевые образования неправильной формы и пониженной эхогенности в проекции синуса или утолщение его стенок до 6–14 мм. При опухолевом поражении грушевидные синусы располагались на уровне верхнего края щитовидного хряща, латеральнее и несколько выше вестибулярных складок гортани.

Диагностическая значимость УЗИ. При сравнении данных УЗИ с результатами гистологического исследования у пациентов с раком гортани и гортаноглотки в 79 (91,9 %) из 86 случаев выявлено их совпадение и в 7 (8,1 %) – несовпадение. В 2 из этих 7 случаев получен ложноположительный результат (гистологическое заключение – фиброз) и у 5 – ложноотрицательный результат (у 1 пациента выявлен микропи-

ческий рак *in situ*, у 2 – опухоли, у 1 – рецидивная опухоль до 0,3 см толщиной в области передней комиссуры, у 1-небольшая первичная опухоль (T1) правой голосовой связки гортани, распознать которую помешала выраженная кальцинация щитовидного хряща).

Таким образом, чувствительность УЗИ в обнаружении опухоли гортани и гортаноглотки составила 94,1 %, точность 91,9 %, эффективность 47,0 %, прогностическая ценность положительного результата 97,5 %. Специфичность не оценивалась из-за отсутствия истинно отрицательных результатов.

При оценке подвижности голосовых связок данные УЗИ совпали с результатами фиброскопии у 85 (95,5 %) из 89 пациентов и не совпали у 4 (4,5 %).

Оценена информативность УЗИ при распространении опухоли на комиссуру, глотку, трахею, щитовидную железу, пищевод, трахею, мягкие ткани, противоположную полуокружность с противоположной голосовой связкой, надскладочный и подскладочный отделы гортани (табл. 7, 8).

Высокие показатели информативности при УЗИ получены при оценке распространения опухоли на щитовидный, перстневидный и черпаловидный хрящи гортани: чувствительность метода составила 95,7; 77,8 и 91,7 % соответственно, специфичность – 98,4; 100,0 и 97,3 %, точность – 97,7; 97,7 и 96,5 %. Чувствительность УЗИ была наиболее низкой при оценке распространении опухоли на надгортанник (28 %). Из 7 случаев распространения опухоли на надгортанник с помощью УЗИ было выявлено только 2 случая (когда опухоль локализовалась у основания надгортанника). В 5 случаях ложноотрицательных результатов УЗИ можно было заподозрить поражение надгортанника, так как массивный опухолевый процесс распространялся на передние отделы надскладочного отдела гортани и гортаноглотки. Однако ввиду отсутствия каких-либо ультразвуковых признаков поражения надгортанника мы оценили эти результаты как отрицательные.

Обсуждение

Анализируя ложноотрицательные результаты УЗИ при распространении опухоли на мягкие ткани шеи, включая щитоперстневидную мембрану, щитовидную железу, трахею, необходимо отметить, что такое распространение наблюдалось у пациентов с массивной опухолью, вызывающей стеноз гортани и требующей наложения трахеостомы. Присутствие трахеостомической трубки затрудняло УЗИ. Участки, расположенные рядом с ней, были исследованы неполноценно, и оставались «слепые» зоны, сканирование которых нельзя было осуществить. Если это было возможно, пациенты на время проведения УЗИ вынимали трахеостомическую трубку.

Ложноотрицательные результаты при распространении опухоли на переднюю комиссуру, противопо-

Таблица 7. Результаты ультразвукового исследования распространенности опухолей гортани и гортаноглотки в сравнении с гистологическим исследованием, абс. (%)

Table 7. Results of ultrasound examination assessing the spread of laryngeal/hypopharyngeal tumors compared to histological examination, abs. (%)

Распространение опухоли Tumor spread	Операция Surgery	Ультразвуковое исследование Ultrasound examination	Результат гистологического исследования Result of histological examination			
			Истинно положительный True positive	Ложноположительный False positive	Истинно отрицательный True negative	Ложноотрицательный False negative
Щитовидный хрящ Thyroid cartilage	23 (26,4)	23 (26,7)	22 (25,5)	1 (1,2)	62 (72,1)	1 (1,2)
Черпаловидный хрящ Arytenoid cartilage	12 (14,0)	13 (15,1)	11 (12,8)	2 (2,3)	72 (83,7)	1 (1,2)
Перстневидный хрящ Cricoid cartilage	9 (10,5)	7 (8,1)	7 (8,1)	0	77 (89,5)	2 (2,3)
Комиссура Commissure	31 (36,1)	31 (36,1)	28 (32,5)	3 (4,5)	52 (60,5)	3 (3,5)
Глотка Pharynx	8 (9,3)	9 (10,5)	8 (9,3)	1 (1,2)	77 (89,5)	0
Мягкие ткани Soft tissues	10 (11,6)	7 (8,1)	7 (8,1)	0	76 (88,4)	3 (3,5)
Трахея Trachea	2 (2,3)	2 (2,3)	1 (1,2)	1 (1,2)	83 (96,4)	1 (1,2)
Контралатеральная полуокружность и голосовая связка Contralateral semicircle and vocal cord	14 (16,3)	15 (17,4)	8 (9,3)	7 (8,1)	65 (75,6)	6 (7,0)
Щитовидная железа Thyroid gland	7 (8,1)	8 (9,3)	5 (5,8)	3 (3,5)	76 (88,4)	2 (2,3)
Надгортанник Epiglottis	7 (8,1)	2 (2,3)	2 (2,3)	0	79 (91,9)	5 (5,8)
Пищевод Esophagus	4 (4,7)	4 (4,7)	4 (4,7)	0	82 (95,4)	0
Подскладочный отдел Subglottis	7 (8,1)	3 (3,5)	3 (3,5)	0	79 (91,9)	4 (4,6)
Надскладочный отдел Supraglottis	1 (1,2)	4 (4,7)	1 (1,2)	3 (3,5)	82 (95,4)	0

ложную сторону и противоположную голосовую связку часто были обусловлены плохой визуализацией полости гортани из-за выраженной кальцинации щитовидного хряща и артефактов от «воздушного столба» полости гортани. В нашу группу исследования вошли пациенты с рецидивными опухолями гортани и гортаноглотки, которые ранее уже перенесли или хирургическое, или химиолучевое лечение. Стойкие постлучевые фиброзные изменения в самой полости гортани и в окружающих тканях искажали результаты УЗИ как в сторону гипердиагностики (фиброзные изменения принимались за проявления опухолевого процесса), так и в сторону гиподиагностики (на фоне фиброзных изменений визуализация опухоли, определение

ее истинных размеров и степени распространения на окружающие структуры были невозможны).

Существенным ограничением УЗИ гортани и причиной ложноотрицательных результатов, помимо выраженного обызвествления пластин щитовидного хряща, стал острый угол, под которым эти пластины соединялись. Выступающий кадык у пациентов с такой анатомической особенностью ограничивал площадь, на которой было возможно непрерывное соприкосновение датчика с кожей.

Ложноположительные результаты были также связаны с воспалительными изменениями, отеком тканей и структур гортани, часто сопровождавшимися опухолевую инфильтрацию.

Таблица 8. Информативность ультразвукового исследования распространенности опухолей гортани и гортаноглотки в сравнении с гистологическим исследованием ($n = 46$)

Table 8. Diagnostic value of ultrasound examination for the assessment of laryngeal/hypopharyngeal tumor spread compared to histological examination

Распространение опухоли Tumor spread	Число операций, абс. (%) Number of surgery, abs. (%)	Ультразвуковое исследование, абс. (%) Ultrasound examination, abs. (%)	Чувствительность, % Sensitivity, %	Специфичность, % Specificity, %	Точность, % Accuracy, %	Прогностическая ценность положительного результата, % Positive predictive value, %
Щитовидный хрящ Thyroid cartilage	21 (24,4)	23 (26,7)	95,7	98,4	97,7	95,7
Черпаловидный хрящ Arytenoid cartilage	12 (14,0)	12 (14,0)	91,7	97,3	96,5	84,6
Перстневидный хрящ Cricoid cartilage	9 (10,5)	7 (8,1)	77,8	100,0	97,7	100,0
Комиссура Commissure	31 (36,1)	31 (36,1)	90,3	94,6	93,0	90,3
Глотка Pharynx	8 (9,3)	9 (10,5)	100,0	98,7	98,8	88,9
Мягкие ткани Soft tissues	9 (10,5)	7 (8,1)	70,0	100,0	96,5	100,0
Трахея Trachea	2 (2,3)	2 (2,3)	50,0	98,8	97,7	50,0
Контралатеральная полукружность и голосовая связка Contralateral semicircle and vocal cord	14 (16,3)	15 (17,4)	57,1	90,3	84,9	53,3
Щитовидная железа Thyroid gland	7 (8,1)	8 (9,3)	71,4	96,2	94,2	62,5
Надгортанник Epiglottis	7 (8,1)	2 (2,3)	28,6	100,0	94,2	100,0
Пищевод Esophagus	4 (4,7)	4 (4,7)	100,0	100,0	100,0	100,0
Подскладочный отдел Subglottis	7 (8,1)	3 (3,5)	42,9	100,0	95,4	100,0
Надскладочный отдел Supraglottis	1 (1,2)	4 (4,7)	100,0	96,5	96,5	25,0

Чаще всего ложноположительные результаты были получены, если при УЗИ наблюдалась ограниченная подвижность или полная неподвижность противоположной голосовой складки. Отек, утолщение голосовых связок и стенок гортани были расценены как распространение опухоли на противоположную сторону и противоположную голосовую связку.

Низкая чувствительность УЗИ при распространении опухоли на подскладочный отдел (42 %) объясняется и тем, что основным ориентиром, указывающим на переход от складочного отдела к подскладочному, были голосовые связки. Если визуализация голосовых связок затруднена, если голосовые связки находятся в опухолевом конгломерате (при распространенных опухолях) и отдельно от него не просматриваются,

точно определить место перехода складочного отдела в подскладочный достаточно сложно. Однако в таких случаях необходимо ориентироваться на протяженность опухоли. В нашем исследовании во всех случаях, когда опухоль распространялась на подскладочный отдел, ее длина превышала 2,5 см. Таким образом, длина >2,5 см должна настораживать специалиста в отношении распространения опухоли на смежные отделы.

Заключение

Несмотря на все перечисленные сложности, УЗИ в диагностике распространенности опухолевого процесса при первичных и рецидивных опухолях гортани и гортаноглотки имеет высокую диагностическую точность (84,9–100 %) и клиническую ценность.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Буланов Д.В., Семенова Л.А., Махсон А.Н., Булычева И.В. Хондросаркома гортани. Архив патологии 2007;69(6):50–2. [Bulanov D.V., Semenova L.A., Makhson A.N., Bulycheva I.V. Chondrosarcoma of the larynx. Arkhiv patologii = Archive of Pathology 2007;69(6):50–2. (In Russ.)].
- Shellenberger T.D, Sturgis E.M. Sarcomas of the head and neck region. Curr Oncol Rep 2009;11(2):135–42.
- American Cancer Society Cancer facts & figures: 2013. Available at: <http://www.cancer.org/research/cancerfactsstatistics/cancerfactsfigures/2013/index>.
- Bernier J. Incorporation of molecularly targeted agents in the primary treatment of squamous cell carcinomas of the head and neck. Hematol Oncol Clin North Am 2008;22(6):1193–208. DOI: 10.1016/j.hoc.2008.08.003.
- Акетова Т.А., Бойков В.П. Возможности комбинированного метода лечения у больных стенозирующим раком гортани Т3–Т4N0M0. В сб.: Материалы V Всероссийского съезда онкологов. Казань, 2000. С. 272–273. [Aketova T.A., Boyko V.P. Possibilities of the combined method of treatment in patients with stenosing cancer of the larynx T3–T4N0M0. In: Materials of the V Russian Congress of Oncologists. Kazan, 2000. Pp. 272–273. (In Russ.)].
- Zbären P., Becker M., Läng H. Staging of laryngeal cancer: endoscopy, computed tomography and magnetic resonance versus histopathology. Eur Arch Otorhinolaryngol 1997;254 Suppl 1:S117–22.
- Рак ротоглотки. Клинические рекомендации. Доступно по: http://oncology-association.ru/files/clinical-guidelines_adults%2%A0-%20projects2018/rak_rotoglotki_pr2018.pdf. [Cancer of the oropharynx. Clinical guidelines. Available at: http://oncology-association.ru/files/clinical-guidelines_adults%2%A0-%20projects2018/rak_rotoglotki_pr2018.pdf. (In Russ.)].
- Renner G. Small cell carcinoma of the head and neck: a review. Semin Oncol 2007;34(1):3–14. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2006.10.024.
- Чесноков А.А. Четвертый вариант чресщитовидной субтотальной резекции гортани как шанс социальной реабилитации больных раком гортани IV стадии. Вестник оториноларингологии 2012;(5, прил.):300–1. [Chesnokov A.A. The fourth variant of the through thyroid subtotal resection of the larynx as a chance of social rehabilitation of patients with stage IV laryngeal cancer. Vestnik otorinolaryngologii = Bulletin of Otorhinolaryngology 2012;(5 Suppl): 300–1. (In Russ.)].
- Narumi T., Kozawa E., Heshiki A. et al. CT and MRI findings of a solitary extramedullary plasmocytoma of the oropharynx: case report. Radiat Med 2005;23(8):574–7.
- Васильев П.В., Юдин А.Л. Значение мультиспиральной рентгеновской компьютерной томографии с внутривенным контрастированием в дифференциальной диагностике рака гортани и гортаноглотки с опухолевидными образованиями другой этиологии. Медицинская визуализация 2009;(3):119–28. [Vasiliev P.V., Yudin A.L. Differential diagnosis of carcinoma of the larynx and hypopharynx with other conditions using contrast enhanced multislice computed tomography. Meditsinskaya vizualizatsiya = Medical Visualization 2009;(3):119–28. (In Russ.)].
- Климова И.Б. Возможности спиральной компьютерной томографии в диагностике тупых травм гортани. В сб.: Материалы 2-го Всероссийского национального конгресса по лучевой диагностике и терапии. М., 2008. С. 130. [Klimova I. B. Possibilities of spiral computed tomography in in diagnostics of blunt laryngeal injuries. In: Materials of the II Russian National Congress on Radiology and Therapy. Moscow, 2008. P. 130. (In Russ.)].
- Меллер Т.Б., Райф Э. Норма при КТ- и МРТ- исследованиях. Пер. с англ. Под ред. Г.Е. Труфанова, Н.В. Марченко. 2-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2008. 255 с. [Möller T.B., Reif E. Normal findings in CT and MRI. Transl. from English. Ed. by G.E. Trufanov, N.V. Marchenko. 2nd edn. Moscow: MEDpress-inform, 2008. 255 p. (In Russ.)].
- Сдвижков А.М., Кожанов Л.Г., Васильев П.В. и др. Значение виртуальной эндоскопии и трехмерных оттененных изображений, основанных на использовании мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ), при раке гортани и гортаноглотки. Сибирский онкологический журнал 2006;(прил. 1):115. [Sdvizhkov A.M., Kozhanov L.G., Vasiliev P.V. et al. The value of the virtual endoscopy and three-dimensional shaded-surface images based on the use of multislice computed tomography (MSCT), for cancer of the larynx and hypopharynx. Siberiskiy onkologicheskiy zhurnal = Siberian Journal of Oncology 2006;(Suppl 1):115. (In Russ.)].
- Szmeja Z., Betlejewski S., Gierek T. et al. [Malignant tumors of the pharynx in the years 1992–2001 (In Polish)]. Otolaryngol Pol 2005;59(1):43–7.
- Hermans R. Staging of laryngeal and hypopharyngeal cancer: value of imaging studies. Eur Radiol 2006;16(11):2386–400. DOI: 10.1007/s00330-006-0301-7.
- Becker M. Neoplastic invasion of laryngeal cartilage: radiologic diagnosis and therapeutic implications. Eur J Radiol 2000;33(3):216–29.
- Becker M., Zbären P., Casselman J.W. et al. Neoplastic invasion of laryngeal cartilage: reassessment of criteria for diagnosis at MR imaging. Radiology 2008;249(2):551–9. DOI: 10.1148/radiol.2492072183.
- Beitler J.J., Muller S., Grist W.J. et al. Prognostic accuracy of computed tomography findings for patients with laryngeal cancer undergoing laryngectomy. J Clin Oncol 2010;28(14):2318–22. DOI: 10.1200/JCO.2009.24.7544.
- Hu Q., Zhu S.Y., Zhang Z. et al. Assessment of glottic squamous cell carcinoma: comparison of sonography and non-contrast-enhanced magnetic resonance imaging. J Ultrasound Med 2011;30(11):1467–74.
- Tsai C.G., Chen J.H., Shau Y.W., Hsiao T.Y. Dynamic B-mode ultrasound imaging of vocal fold vibration during phonation. Ultrasound Med Biol 2009;35(11):1812–8. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2009.06.002.
- Xia C.X., Zhu Q., Zhao H.X. et al. Usefulness of ultrasonography in assessment of laryngeal carcinoma. Br J Radiol 2013;86(1030):20130343. DOI: 10.1259/bjr.20130343.
- Ahuja A.T., Ying M., Ho S.Y. et al. Ultrasound of malignant cervical lymph nodes. Cancer Imaging 2008;8:48–56. DOI: 10.1102/1470-7330.2008.0006.
- Долгушин Б.И., Тюрин И.Е. Стандарты УЗИ, РКТ, МРТ и ПЭТ/КТ-исследований в онкологии. 5-е изд. М., 2016. С. 42–44. [Dolgushin B.I., Tyurin I.E. Standards of ultrasound, CT, MRI and PET/CT examinations in oncology. 5th ed. Moscow, 2016. Pp. 42–44. (In Russ.)].

Вклад авторов

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

Г.Т. Синюкова: разработка дизайна исследования;

Т.Ю. Данзанова: разработка дизайна исследования;

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

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

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

Authors' contributions

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

G.T. Sinyukova: developing the research design;

T.Yu. Danzanova: developing the research design;

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

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

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

ORCID авторов/ORCID of authors

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

Г.Т. Синюкова/G.T. Sinyukova: <https://orcid.org/0000-0002-5697-9268>

Т.Ю. Данзанова/T.Yu. Danzanova: <https://orcid.org/0000-000206171-6796>

Е.В. Ковалева/E.V. Kovaleva: <https://orcid.org/0000-0003-4567-9160>

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

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

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

Статья поступила: 26.02.2019. **Принята к публикации:** 30.04.2019.

Article received: 26.02.2019. **Accepted for publication:** 30.04.2019.

Оптимизация диагностики и хирургического лечения метастатического рака гортани и гортаноглотки

Е.И. Трофимов¹, О.О. Сивкович¹, Н.А. Дайхес¹, В.В. Виноградов^{1,2}, С.С. Решульский¹

¹ФГБУ «Научно-клинический центр оториноларингологии» ФМБА России;
Россия, 123182 Москва, Волоколамское ш., 30, корп. 2;

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

Контакты: Ольга Олеговна Сивкович sivkovich@mail.ru

Цель исследования — на основе анализа собственного клинического опыта предложить способы улучшения хирургического лечения рака гортани и гортаноглотки, а также диагностики метастатического поражения лимфатических узлов (ЛУ) шеи в предоперационном периоде.

Материалы и методы. Проанализированы данные 81 больного раком гортани с метастазами в ЛУ шеи. Пациенты находились на лечении в отделе лор-онкологии Научно-клинического центра оториноларингологии ФМБА России. В основную группу вошли 39 больных, у которых при выполнении шейной лимфодиссекции через модифицированный кожный доступ, начинающийся в заакцептальной области и идущий по заднему краю кивательной мышцы с плавным переходом на ее передний край в области грудино-ключичного сочленения, осуществляли тампонаду основного сосудисто-нервного пучка шеи кивательной мышцей путем подшивания ее медиальной порции к предпозвоночной фасции. В группу сравнения были включены 42 пациента, у которых операция на лимфатической системе шеи была проведена по классической методике. Для морфологической верификации шейных лимфаденопатий в предоперационном периоде выполняли наружную тонкоигольную пункционную биопсию шейных ЛУ, подозрительных в отношении метастатического поражения, с последующим цитологическим исследованием. В случае отрицательного результата осуществляли гарпунную чрескожную биопсию шейных ЛУ с последующим цитологическим и гистологическим исследованием.

Результаты. Использование гарпунной чрескожной биопсии повысило частоту постановки полного клинического диагноза на предоперационном этапе с 59,3 до 96,3 %, что позволило определить тактику и объем дальнейшего лечения. В нашем исследовании 3,7 % метастазов в ЛУ шеи не были обнаружены на предоперационном этапе в ходе морфологического исследования, поэтому мы считаем необходимым выполнение профилактической операции на шейном лимфатическом коллекторе.

Заключение. Гарпунная чрескожная биопсия обеспечивает морфологическую верификацию метастатического поражения малых и клинически неизмененных ЛУ шеи на 37 % чаще, чем пункционная биопсия, поэтому мы рекомендуем выполнять ее в предоперационном периоде. Наш опыт свидетельствует о том, что подшивание медиального края кивательной мышцы к предпозвоночной фасции шеи позволяет надежно отграничить гортань и гортаноглотку от сосудисто-нервного пучка шеи при лимфодиссекции.

Ключевые слова: лимфатические узлы, рак гортани и гортаноглотки, гарпунная чрескожная биопсия, шейная лимфодиссекция

Для цитирования: Трофимов Е.И., Сивкович О.О., Дайхес Н.А. и др. Оптимизация диагностики и хирургического лечения метастатического рака гортани и гортаноглотки. Опухоли головы и шеи 2019;9(2):29–34.

DOI: 10.17650/2222-1468-2019-9-2-29-34

Optimization of diagnostics and surgical treatment of metastatic cancer of the larynx and hypopharynx

E.I. Trofimov¹, O.O. Sivkovich¹, N.A. Daikhes¹, V.V. Vinogradov^{1,2}, S.S. Reshulckiy¹

¹Scientific and Clinical Center of Otorhinolaryngology, Federal Medico-Biological Agency of the Russia;
Bld. 2, 30 Volokolamskoe Shosse, Moscow 123182, Russia;

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

The study objective is to develop new approaches to improve the surgical treatment of laryngeal and hypopharyngeal cancer and the detection of cervical lymph node metastasis in the preoperative period by utilizing own clinical experience.

Materials and methods. We conducted a retrospective analysis of 81 patients treated in Department of Otolaryngology in Scientific and Clinical Center of Otorhinolaryngology, Federal Medico-Biological Agency of the Russia. The 39 patients in the experimental group underwent total laryngectomy with neck dissection in our modification. With this proprietary technology modified vertical incision begins from occipital region, continues along the posterior border of the sternocleidomastoid muscle, crosses over this muscle and ends at sternoclavicular joint. The medial part of the sternocleidomastoid muscle was attached to the prevertebral fascia, thus swabbing the carotid neurovascular bundle. The patients in the control group underwent total laryngectomy and conventional neck dissection (42 patients). For morphological verification of cervical lymphadenopathies preoperative diagnostic included a fine-needle biopsy of suspected lymph nodes followed with

cytology. The patients with negative cytology underwent harpoon percutaneous biopsy followed with cytological and histopathological examination of the lymph nodes.

Results. Harpoon percutaneous biopsy increased accuracy of preoperative diagnosis from 59.3 to 96.3 % in our study, allowing the most favorable therapy; 3.7 % of lymph node metastases were not diagnosed before surgery. Because of this we believe, that preventive neck dissection is necessary.

Conclusion. Harpoon percutaneous biopsy increased accuracy of histopathological diagnosis by 37 % as compared to fine-needle biopsy. We consider, that anchoring of the medial part of the sternocleidomastoid muscle to the prevertebral fascia allows the reliable separating of larynx and laryngopharynx from the carotid neurovascular bundle.

Key words: lymph nodes, cancer of the larynx and hypopharynx, harpoon percutaneous biopsy, neck lymph node dissection.

For citation: Trofimov E.I., Sivkovich O.O., Daikhes N.A. et al. Optimization of diagnostics and surgical treatment of metastatic cancer of the larynx and hypopharynx. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2019;9(2):29–34.

Введение

Наличие регионарных метастазов – один из наиболее важных факторов, определяющих прогноз при плоскоклеточном раке органов головы и шеи и влияющий на выбор тактики лечения. По данным разных авторов, при поражении метастазами регионарных лимфатических узлов (ЛУ) почти вдвое снижается 5-летняя выживаемость, а по мере увеличения объема метастазов в шейных ЛУ сокращается продолжительность жизни [1, 2].

Для выявления регионарных метастазов проводят осмотр, пальпацию, ультразвуковое исследование шеи, компьютерную и магнитно-резонансную томографию, пункционную или операционную биопсию ЛУ с последующим цитологическим и/или гистологическим исследованием. Эти методы достаточно информативны при размере ЛУ >1 см [3]. Однако при малых размерах ЛУ тонкоигольная аспирационная биопсия практически невыполнима, и даже если существует техническая возможность ее проведения, информационная ценность цитологического исследования полученного материала невелика, так как просвет иглы забивается при прохождении через ткани. В отличие от нее гарпунная чрескожная биопсия позволяет получить столбик биопсийного материала, диаметр которого (до 0,2 см) достаточен для выполнения даже экспресс-исследования – цитологического, гистологического и при необходимости иммуногистохимического [4, 5].

В рамках функционально-щадящей хирургии рака гортани и гортаноглотки практически всегда встает вопрос об операции на лимфатических путях шеи. Поскольку подавляющее большинство больных поступают в хирургическое отделение с выявленными метастазами, а у остальных они появляются в дальнейшем, удаление первичного очага сочетают с модифицированной радикальной или селективной лимфодиссекцией. После удаления большого объема клетчатки шеи, содержащей лимфатические структуры, необходима ликвидация образовавшейся полости. Для прикрытия обнаженной сонной артерии, профилактики ее аррозии и нагноения раны отдельные авторы выполняют

мышечную пластику. С этой целью, в частности, используют мышцу, поднимающую лопатку [6]. Одним из путей решения данной проблемы может стать использование кивательной мышцы: подшивание медиального края последней к предпозвоночной фасции шеи позволяет надежно отграничить гортань и гортаноглотку от сосудисто-нервного пучка шеи. Более того, тампонада раневого ложа данной мышцей ликвидирует пустоты, восстанавливает систему гемостаза и фибринолиза в области дефекта [7].

Цель исследования – на основе анализа собственного клинического опыта предложить способы улучшения хирургического лечения рака гортани и гортаноглотки, а также диагностики метастатического поражения ЛУ шеи в предоперационном периоде.

Материалы и методы

Проанализированы данные 81 больного раком гортани с метастазами в ЛУ шеи. Пациенты находились на лечении в отделе лор-онкологии Научно-клинического центра оториноларингологии ФМБА России в период с 2010 по 2017 г.

В основную группу вошли 39 больных, у которых при выполнении шейной лимфодиссекции через модифицированный кожный доступ, начинающийся в заакцепитальной области, идущий по заднему краю кивательной мышцы с плавным переходом на ее передний край в области грудино-ключичного сочленения, осуществляли тампонаду основного сосудисто-нервного пучка шеи путем подшивания медиальной порции кивательной мышцы к предпозвоночной фасции по разработанной нами методике [8]. Группу сравнения составили 42 пациента, у которых операция на лимфатической системе шеи была проведена по классической методике.

Спектр диагностических исследований включал: пальпацию шеи, общеклинические анализы крови и мочи. Оценивали результаты ультразвукового исследования ЛУ шеи, компьютерной и магнитно-резонансной томографии шеи и гортани, доплерографии сосудов шеи до и после хирургического вмешательства.

Таблица 1. Морфологическая верификация метастазов рака гортани и гортаноглотки в лимфатических узлах шеи с учетом результатов исследования удаленной клетчатки ($n = 81$)

Table 1. Morphological verification of cervical lymph node metastases from laryngeal and hypopharyngeal cancers by histological examination of soft tissues ($n = 81$)

Исследование Examination	Истинный положительный результат True positive result		Ложноотрицательный результат False negative result	
	абс. abs.	%	абс. abs.	%
Тонкоигольная пункционная биопсия Fine-needle puncture biopsy	48	59,3	33	40,7
Гарпунная чрескожная биопсия Percutaneous core needle biopsy	30	96,3	3	3,7
Послеоперационное гистологическое исследование Histological examination of surgical specimens	81	100	0	0

Для морфологической верификации шейных лимфаденопатий в предоперационном периоде выполняли наружную тонкоигольную пункционную биопсию подозрительных в отношении метастатического поражения шейных ЛУ; полученный материал отправляли на цитологическое исследование. При отрицательном результате (отсутствии раковых клеток в цитограмме) проводили гарпунную чрескожную биопсию шейных ЛУ под ультразвуковым контролем с последующим цитологическим и гистологическим исследованием материала. Операционный материал (ткани гортани, гортаноглотки, ЛУ, клетчатку шеи) также отправляли на гистологическое исследование.

Результаты

Результаты предоперационной морфологической диагностики метастатического поражения ЛУ шеи при раке гортани и гортаноглотки у всех больных свидетельствовали о целесообразности применения гарпунной чрескожной биопсии в качестве дополнения к тонкоигольной пункционной биопсии ЛУ шеи, особенно при их малом размере (<1 см). Это позволило нам повысить частоту постановки полного клинического диагноза на предоперационном этапе с 59,3 до 96,3 %, что способствовало выбору оптимальной лечебной тактики и объема операции. По данным нашего исследования, 3,7 % метастазов в ЛУ шеи не были морфологически выявлены на предоперационном этапе, поэтому мы считаем необходимым выполнение профилактической операции на клетчатке шейного коллектора, особенно при вестибулярной локализации рака гортани и грушевидного синуса (табл. 1).

На 1-м этапе операции выполняли шейную лимфодиссекцию, на 2-м – ларингэктомию.

Ранее мы установили, что кивательная мышца позволяет надежно отграничить гортань и гортаноглотку от сосудисто-нервного пучка шеи при подшивании ее медиального края к предпозвоночной фасции шеи

(патент РФ № 2456936) [8]. Более того, данная мышца при тампонаде раневого ложа хорошо заполняет пустоты, влияет на систему гемостаза и фибринолиза. Показание к выполнению данного варианта операции – сохранение кивательной мышцы, не вовлеченной в опухолевый процесс (рис. 1–3).

С целью нивелирования негативных косметических и функциональных последствий ларингэктомии и шейной лимфодиссекции мы изменили направление разреза покровных тканей на шее с формированием двуединого медиального кожно-подкожно-платизмального лоскута и подобного же латерального комплекса, включающего кивательную мышцу. Такая модификация доступа сохраняет возможность осуществления манипуляций на вовлеченных органах с соблюдением онкологических принципов. Более того, благодаря

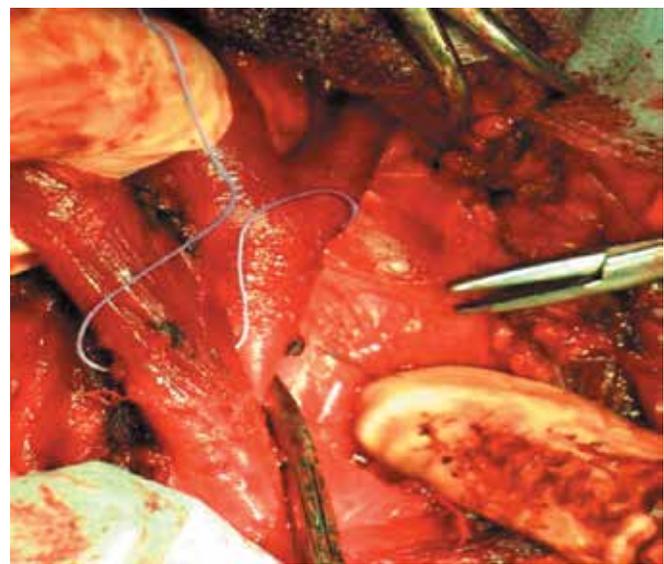


Рис. 1. Наложение лигатуры на медиальную порцию кивательной мышцы
Fig. 1. Ligature placement on the medial portion of the sternocleidomastoid muscle

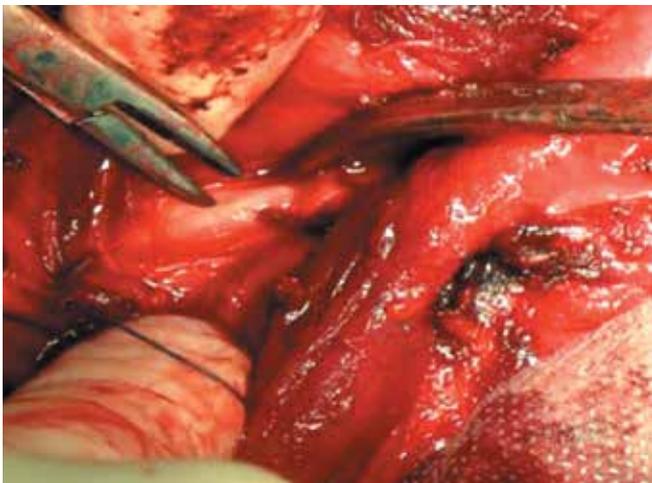


Рис. 2. Фиксация медиальной порции кивательной мышцы к предпозвоночной фасции

Fig. 2. Fixation of the medial portion of the sternocleidomastoid muscle to the prevertebral fascia



Рис. 3. Вид раны после подшивания кивательной мышцы к предпозвоночной фасции

Fig. 3. Wound after suturing the sternocleidomastoid muscle to the prevertebral fascia

сохранению физиологических условий лимфотока в зоне операции сокращается риск развития инфекционно-воспалительных раневых осложнений. Наконец, сохраняя не пораженные опухолью ткани, можно получить хороший косметический результат (патент РФ № 2318455) [9] (рис. 4).

Анализируя онкологические результаты хирургического лечения больных раком гортани с метастазами в ЛУ шеи, мы не выявили статистически значимых различий между группами (табл. 2).

Обсуждение

Рациональное лечебное воздействие на зоны регионарного метастазирования рака гортани способно



Рис. 4. Вид шеи пациента после лимфодиссекции

Fig. 4. Patient's neck after lymph node dissection

значительно улучшить онкологический прогноз и выживаемость больных. В клинической практике рецидивы и метастазы злокачественной опухоли — тяжелое осложнение, зачастую более опасное для жизни больного, чем первичная опухоль.

В связи с этим возникает необходимость тщательной диагностики метастатического поражения и своевременного лечебного воздействия на лимфатическую систему шеи у больных раком гортани в сроки, когда регионарные метастазы не проявляются клинически и не пальпируются в ЛУ.

Стоит отметить, что как физикальные, так и ультразвуковые и рентгенологические методы исследования дают лишь описательную характеристику новообразований шейного региона, без субстратного анализа.

Если изменения в ЛУ обнаружены при осмотре, их пункция под ультразвуковым контролем и последующее цитологическое исследование нередко позволяют поставить правильный морфологический диагноз. Тем не менее цитологический метод не заменяет гистологический, который остается основным в дифференциальной диагностике лимфаденопатий области шеи.

Таблица 2. Трехлетние онкологические результаты лечения больных метастатическим раком гортани и гортаноглотки (n = 81)

Table 2. Three-year treatment outcomes in patients with metastatic laryngeal and hypopharyngeal cancers (n = 81)

Показатель Parameter	Основная группа (n = 39) Experimental group (n = 39)		Группа сравнения (n = 42) Control group (n = 42)	
	абс. abs.	%	абс. abs.	%
Пациенты без рецидивов и метастазов Patients without relapses and metastases	27	69,2	29	69,0
Пациенты с рецидивами: Patients with relapses:				
в области шеи in the area of the neck	7	17,9	8	19,0
в области первичного очага in the area of the primary tumor	1	2,6	1	2,4
Пациенты с продолжающимся ростом опухоли Patients with continuing tumor growth	4	10,3	4	9,5
Пациенты с отдаленными метастазами Patients with distant metastases	0	0	0	0
Число летальных исходов вследствие прогрессирования основного заболевания Death rate due to cancer progression	0	0	0	0
Число летальных исходов вследствие развития сопутствующей патологии Death rate due to concomitant disease	2	5,1	2	4,8

Заключение

С целью повышения частоты выявления метастатического поражения ЛУ шеи в предоперационном периоде мы рекомендуем выполнять чрескожную гарпунную биопсию ЛУ с последующим цитологическим исследованием отпечатков и гистологическим исследованием срезов, поскольку это малоинвазивный метод дает возможность оценить не только морфологию

отдельных клеточных элементов, но и гистологическую структуру ЛУ, что важно для диагностики целого ряда заболеваний.

Наш опыт также свидетельствует о том, что подшивание медиального края кивательной мышцы к предпозвоночной фасции шеи при лимфодиссекции позволяет надежно отграничить гортань и гортаноглотку от сосудисто-нервного пучка шеи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Пачес А.И. Опухоли головы и шеи. М.: Медицина, 2000. 480 с. [Paches A.I. Head and neck tumors. Moscow: Meditsina, 2000. 480 p. (In Russ.).]
2. Огольцова Е.С., Пачес А.И., Матякин Е.Г. и др. Комбинированное лечение рака гортани III стадии с различной последовательностью облучения и операции, оценка превентивных методов воздействия на регионарные зоны (по материалам кооперированного рандомизированного исследования). Вестник оториноларингологии 1990;52(4):52–7. [Ogol'tsova E.S., Paches A.I., Matyakin E.G. et al. Combined treatment of stage III laryngeal cancer with different sequence of irradiation and surgery, assessment of preventive methods of influence on regional zones (based on the materials of co-operated randomized trial). Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology 1990;52(4):52–7. (In Russ.).]
3. Решетов И.В., Чиссов В.И., Трофимов Е.И. Рак гортаноглотки. М.: Медицина, 2005. 300 с. [Reshetov I.V., Chissov V.I., Trofimov E.I. Cancer of the hypopharynx. Moscow: Meditsina, 2005. 300 p. (In Russ.).]
4. Романов И.С., Одзарова А.А., Ротин Д.Л., Нечушкин М.И. «Сторожевые» лимфатические узлы при плоскоклеточном раке головы и шеи. Вестник оториноларингологии 2007;(6):14–7. [Romanov I.S., Odzharova A.A., Rotin D.L., Nechushkin M.I. Sentinel lymph nodes in squamous cell cancer of the head and neck. Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology 2007;(6):14–7. (In Russ.).]
5. Трофимов Е.И. Профилактика послеоперационных гнойных осложнений при комбинированном лечении больных раком гортани. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1982. 29 с. [Trofimov E.I. Prevention of postoperative purulent complications in the combined treatment of patients with laryngeal cancer. Abstract of dis. ... of cand. of med. sciences. Moscow, 1982. 29 p. (In Russ.).]
6. Чиссов В.И., Вельшер Л.З., Решетов И.В. и др. Ранняя хирургическая

диагностика метастазирования в лимфатические узлы опухолей головы и шеи. Российский онкологический журнал 2008;(2):8–12. [Chissov V.I., Velsher L.Z., Reshetov I.V. et al. Early surgical diagnosis of tumors of the head and neck spreading to lymph nodes. Rossiyskiy onkologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Oncology 2008;(2):8–12. (In Russ.)].

7. Матякин Е.Г. Клинические аспекты регионарного метастазирования рака языка и гортани. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1988. 29 с. [Matyakin E.G. Clinical aspects of regional metastasis of cancer of the tongue and larynx.

Abstract of dis. ... of doctor of med. sciences. Moscow, 1988. 29 p. (In Russ.)].

8. Патент на изобретение № 2456936/02.03.2011. Трофимов Е.И., Виноградов В.В., Марченко М.Г., Фуки Е.М. Способ аутоампонады кивательной мышцей основного сосудисто-нервного пучка при проведении фасциально-фулярной шейной лимфодиссекции. [Patent RU № 2456936/02.03.2011. Trofimov E.I., Vinogradov V.V., Marchenko M.G., Fuki E.M. Method of autotamponade of the carotid neurovascular bundle using the sternocleidomastoid muscle when performing fasciale-case neck lymph

node dissection. (In Russ.)]. Доступно по: https://patents.s3.yandex.net/RU2456936C1_20120727.pdf. Ссылка активна на 06.06.2019.

9. Патент на изобретение № 2318455/28.07.2006. Клочихин А.Л., Мовергоз С.В., Виноградов В.В. Способ хирургического доступа для удаления клетчатки и лимфатических узлов шеи. [Patent RU № 2318455/28.07.2006. Klochikhin A. L., Movergoz S.V., Vinogradov V.V. Method of surgical access for removal of subcutaneous tissue and lymph nodes of the neck. (In Russ.)]. Доступно по: https://patents.s3.yandex.net/RU2318455C1_20080310.pdf. Ссылка активна на 06.06.2019.

Вклад авторов

Е.И. Трофимов: получение данных для анализа, анализ полученных данных;
 О.О. Сивкович: проведение операций, написание текста статьи;
 Н.А. Дайхес: разработка дизайна исследования;
 В.В. Виноградов: разработка дизайна исследования, проведение операций;
 С.С. Решульский: проведение операций.

Authors' contributions

E.I. Trofimov: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;
 O.O. Sivkovich: surgical treatment, article writing;
 N.A. Daikhes: developing the research design;
 V.V. Vinogradov: developing the research design, surgical treatment;
 S.S. Reshulkiy: surgical treatment.

ORCID авторов/ORCID of authors

О.О. Сивкович/O.O. Sivkovich: <https://orcid.org/0000-0001-9848-061X>
 Г.А. Дайхес/N.A. Daikhes: <https://orcid.org/0000-0003-2674-4553>
 В.В. Виноградов/V.V. Vinogradov: <https://orcid.org/0000-0002-7808-5396>
 С.С. Решульский/S.S. Reshulkiy: <https://orcid.org/0000-0001-8600-1343>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании и публикацию своих данных.
Informed consent. All patients gave written informed consent to participate in the study and for the publication of their data.

Статья поступила: 17.03.2019. **Принята к публикации:** 17.05.2019.
Article received: 17.03.2019. **Accepted for publication:** 17.05.2019.

Хирургическое лечение рака гортаноглотки: обзор литературы

З.А.-Г. Раджабова¹, М.А. Котов¹, А.С. Митрофанов¹, М.А. Раджабова², Е.В. Левченко¹

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

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

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

Хирургическое удаление опухоли считается одним из стандартных вариантов лечения рака гортаноглотки независимо от того, сочетается ли оно с послеоперационной лучевой терапией. После удаления опухоли часто требуется реконструкция послеоперационного дефекта. При выборе типа операции и реконструктивных методов учитывают объем поражения и количество вовлеченных отделов. В статье представлен обзор научной литературы, посвященной проблеме лечения рака гортаноглотки, в том числе выбору оптимальной хирургической тактики.

Ключевые слова: рак гортаноглотки, хирургическое лечение, пластика дефекта

Для цитирования: Раджабова З.А.-Г., Котов М.А., Митрофанов А.С. и др. Хирургическое лечение рака гортаноглотки: обзор литературы. Опухоли головы и шеи 2019;9(2):35–42.

DOI: 10.17650/2222-1468-2019-9-2-35-42

Surgical management of hypopharyngeal cancer (narrative review)

Z.A.-G. Radzhabova¹, M.A. Kotov¹, A.S. Mitrofanov¹, M.A. Radzhabova², E.V. Levchenko¹

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

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

Surgical resection is one of the standard treatment options for cancer of the larynx, regardless of whether it is combined with postoperative radiotherapy. Reconstruction of the postoperative defect often requires after removal of the tumor. The type of surgery and the reconstructive strategy (selecting recovery methods) depend on the extent of the lesion and the number of departments involved. This article presents a review of the literature on the treatment of cancer of the larynx and the choice of optimal surgical tactics.

Key words: hypopharyngeal cancer, surgery, reconstruction of the postoperative defect

For citation: Radzhabova Z.A.-G., Kotov M.A., Mitrofanov A.S. et al. Surgical management of hypopharyngeal cancer (narrative review). Opuhkholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2019;9(2):35–42.

Введение

Доля плоскоклеточного рака гортаноглотки в структуре злокачественных опухолей головы и шеи составляет около 5 %. Это первичные опухоли гортаноглотки и опухоли других отделов (в первую очередь гортани), распространяющиеся на гортаноглотку [1]. В 70 % случаев поражается грушевидный синус, в 15–20 % – область позади перстневидного хряща, в 10–15 % – задняя стенка гортаноглотки [2–4].

Рак гортаноглотки чаще встречается у мужчин в возрасте около 55 лет, исключение составляют опухоли, расположенные позади перстневидного хряща [5]. В Российской Федерации, по данным Министерства здравоохранения за 2015 г., заболеваемость раком гор-

таноглотки составила 6,87 случая на 100 тыс. мужчин и 0,95 случая на 100 тыс. женщин [6].

Наиболее часто плоскоклеточный рак гортаноглотки диагностируют на III–IV стадии, что обусловлено длительным бессимптомным подслизистым ростом опухоли [7]. Варианты лечения включают лучевую терапию, химиотерапию и хирургию, а также их сочетание [8]. На ранних стадиях рак гортаноглотки можно лечить только ионизирующим облучением. Выживаемость и сроки сохранения локорегионарного контроля после лучевой терапии сравнимы с таковыми после органосохраняющей операции [9]. Однако при местнораспространенных опухолях лучевая терапия не обеспечивает удовлетворительный локорегионарный

контроль и уровень выживаемости, в отличие от радикальной операции (и последующей адьювантной лучевой терапии). Общая 5-летняя выживаемость после лучевой терапии составляет от 12,7 до 13,9 %, а после радикальной операции и последующей лучевой терапии варьирует от 25 до 60 % [7]. Кроме того, «операция спасения», проведенная после высокодозной лучевой терапии, не приносит удовлетворительных результатов и ведет к высокой морбидности, включая частое формирование слюнных свищей [8–13].

Роль неадьювантной химиотерапии в лечении опухолей головы и шеи хорошо изучена в мире [12, 13]. Некоторые авторы утверждают, что химиотерапия, отдельно или в сочетании с лучевой терапией, по-видимому, обеспечивает удовлетворительный контроль над локорегионарными рецидивами и улучшает безрецидивную выживаемость, при этом показатели сопоставимы с таковыми после хирургического лечения. Однако консервативное лечение в сравнении с хирургическим улучшает качество жизни благодаря сохранению функций речи и глотания [10].

После одновременной химиолучевой терапии 5-летняя общая выживаемость пациентов с местнораспространенным раком гортаноглотки составляет 30,7 % [10]. При этом необходимо учитывать токсические эффекты этого лечения: устойчивую тяжелую дисфагию, иногда требующую чрескожной эндоскопической гастростомии, и глоточно-пищеводный стеноз, требующий частого бужирования. Некоторые пациенты могут нуждаться в трахеостомии [14].

На поздних стадиях заболевания и при наличии сопутствующих патологий, не позволяющих выбрать те варианты лечения, которые описаны выше, хирургическая резекция в сочетании с адьювантной лучевой терапией продолжает оставаться стандартом лечения. После хирургической резекции с последующей лучевой терапией уровень 5-летней безрецидивной выживаемости выше, чем после консервативного органосохраняющего лечения (например, химиолучевой терапии): 52 % против 42 %, особенно в случае распространенных опухолей и наличия метастазов на шее [10].

Предоперационная подготовка

Метод лечения рака гортаноглотки следует выбирать после тщательной предоперационной оценки состояния пациента. Необходимо собрать полный анамнез. Пациенты в первую очередь предъявляют жалобы на дисфонию и дисфагию, но вызванные опухолью симптомы могут также включать рефлекторную оталгию и инспираторную одышку. Предпочтительны для диагностики опухоли узкоспектральная эндоскопия высокого разрешения (narrow band imaging) и/или регистрация аутофлуоресценции. Основанные на разных принципах, эти оба метода позволяют более детально рассмотреть область, пораженную опухолью, по срав-

нению со стандартной эндоскопией. Благодаря этому удается более точно определить клиническую стадию опухолевого процесса [15, 16].

Некоторые отделы гортаноглотки, такие как грушевидный синус и область позади перстневидного хряща, трудно исследовать с помощью эндоскопа. Однако наличие косвенных признаков, таких как отек и гиперемия слизистой оболочки, слабый отток слюны, указывает на необходимость дальнейшей диагностики [8, 17]. В этих случаях обязательна прямая ларингомикроскопия (с применением негибкой оптики) совместно с узкоспектральной эндоскопией и/или регистрацией аутофлуоресценции. Это позволяет хирургу не только осмотреть верхние отделы пищеварительного тракта, в том числе пищевода (с целью поиска признаков любых синхронных опухолей), но и выполнить прицельную биопсию обнаруженных образований [8, 12, 13].

Затем следует определить стадию опухоли с помощью компьютерной (КТ), магнитно-резонансной или позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ). КТ позволяет установить степень местного распространения и глубину инвазии опухоли, а также выявить метастатическое поражение лимфатических узлов. Если опухоль распространяется в поперечном направлении, то щитовидный хрящ гортани становится для нее первым барьером. Сагитальные срезы помогут определить, распространилась ли опухоль на окологлоточное и преднадгортанниковое пространство.

По сравнению с КТ магнитно-резонансная томография характеризуется более высокой точностью в оценке состояния мягких тканей и более высокой чувствительностью в оценке степени инвазии в хрящи (хотя специфичность выше у КТ); однако малейшее движение пациентов может исказить результат магнитно-резонансной томографии в гораздо большей степени, чем КТ, поэтому она обычно не используется для определения клинической стадии опухолей гортаноглотки [12]. ПЭТ нечасто используется для этих целей. Несмотря на высокую чувствительность, она обладает более низкой специфичностью из-за достаточно частых ложноположительных результатов, обусловленных, например, воспалительными процессами или инфекционными очагами, что не редкость в области гортаноглотки [13]. Комбинирование ПЭТ с КТ целесообразно при метастазах на шее из невыявленного первичного очага [18, 19]. Таким образом, ПЭТ, в том числе в комбинации с КТ, особенно ценна как метод тщательного исследования синхронных опухолей, обнаружения отдаленных метастазов и вовлеченных ретрофарингеальных лимфатических узлов, которые являются решающими факторами при выборе варианта лечения [20, 21]. Благодаря высокой чувствительности ПЭТ лечение может быть начато раньше — как только выявлены малейшие признаки болезни [22, 23].

Ультразвуковое исследование шеи – неинвазивный метод, не требующий больших материальных затрат, позволяющий быстро оценить состояние шейных лимфатических узлов и обеспечивающий хорошую визуализацию при тонкоигольной аспирационной биопсии. Однако ультразвуковое исследование имеет высокую чувствительность и специфичность, только если его выполняет эксперт с многолетним опытом [24].

Выбор хирургической тактики

Оперативное лечение рака гортаноглотки проводят с учетом объема поражения и вовлеченных отделов. После удаления опухоли часто требуется реконструкция послеоперационного дефекта. Выбор способа реконструкции у пациентов с дефектами верхних отделов желудочно-кишечного тракта и дыхательных путей зависит от того, сохранилась ли гортань или ее часть. Если гортань полностью удалена, то на выбор методов восстановления сильно влияет наличие трахеостомы и фарингостомы.

М. Urken и соавт. в 1997 г. предложили классификацию, основанную на анатомическом и функциональном делении области гортаноглотки [25]; в этой схеме разграничение латеральной и задней стенок гортаноглотки позволяет определить, возможна ли реконструкция дефекта после радикального удаления опухоли с резекцией гортаноглотки или гортани.

В 2003 г. J.J. Disa и соавт. для выбора оптимального метода реконструкции разработали классификацию дефектов глоточно-пищеводного сегмента после ларингэктомии.

Тип 0 – минимальные дефекты глоточно-пищеводного сегмента, поддающиеся первичному закрытию.

Тип I – дефекты, занимающие <50 % площади глоточно-пищеводного сегмента, но не поддающиеся первичному закрытию.

Тип II – дефекты, занимающие >50 % площади глоточно-пищеводного сегмента.

Тип III – расширенные продольные дефекты с захватом других анатомических областей (носоглотки, ротоглотки, дна полости рта или челюсти).

Тип IV – дефекты глоточно-пищеводного сегмента, распространяющиеся до шейного отдела пищевода [26].

Авторы утверждают, что дефекты типа 0 могут быть закрыты в первую очередь. При реконструкции дефектов типа I или II они рекомендуют использовать слизистую оболочку глотки для предотвращения образования стриктур на проксимальном или дистальном конце области пластики [26, 27].

Если здоровые ткани подверглись лучевой терапии и/или химиотерапии, риск развития свища или стриктуры высок. Чтобы предотвратить эти осложнения, М. Urken и соавт. предложили новую классификацию дефектов глоточно-пищеводного сегмента.

Тип 0 – минимальные дефекты, который поддаются первичному закрытию.

Тип I – некруговой дефект с наличием жизнеспособной полоски слизистой оболочки шириной ≥ 2 см.

Тип II – круговой дефект, не распространяющийся дальше проксимального уровня валекулы.

Тип III – круговой или некруговой дефект, распространяющийся дальше проксимального уровня валекулы.

Тип IV – дефект после любой резекции, которая выполнена каудально до уровня ключицы [28].

Более того, классификация предусматривает использование индекса *i*, который указывает на то, что из-за предшествующей терапии дальнейшее лечение, вероятно, будет проблематичным, а верхний индекс *s* указывает на необходимость лоскута кожи для закрытия раны. Авторы полагают, что метод реконструкции после операции на гортаноглотке следует выбирать с учетом не только объема резекции, но и количества вовлеченных в опухолевый процесс отделов гортаноглотки.

Хирургическая техника прежде всего зависит от степени близости опухоли гортаноглотки к гортани: фактически в большинстве случаев это частичная резекция гортани или ларингэктомия.

При резекции гортаноглотки с боковой стенкой грушевидного синуса дефект можно закрыть местными тканями в том случае, если опухолью поражено <50 % объема синуса. Реконструктивные методы могут предполагать применение мышечно-кожного лоскута из подкожной поверхностной мышцы шеи, свободного лоскута лучевой поверхности предплечья (radial forearm free flap, RFFF) или переднебокового бедренного лоскута (anterolateral thigh flap, ALTF) [29, 30].

Органосохраняющая операция при распространенной опухоли боковой стенки гортаноглотки возможна только в отдельных случаях:

- при опухолях гортаноглотки, захватывающих одну ее стенку, или при опухолях, не прорастающих в грушевидный синус;
- если опухоль не пересекает срединную линию ретроперстневидной области;
- если опухоль не распространяется проксимально, проникая в слизистую оболочку межчерпаловидного пространства (иначе возможно вовлечение контралатерального черпаловидного хряща);
- если целостность и подвижность здоровой голосовой связки следует сохранить для восстановления функциональной речи [29, 30].

Прорастание опухоли в заднюю стенку гортаноглотки не должно быть абсолютным противопоказанием к операции до тех пор, пока боковая стенка контралатерального грушевидного синуса не вовлечена [29, 30].

Единственный органосохраняющий хирургический метод, который можно использовать в этих случаях, предложен М. Urken и соавт. [25]. Он включает

вертикальную гемиларингэктомию и удаление половины подъязычной кости, надгортанника, щитовидного и перстневидного хрящей, если опухоль захватила вершину грушевидного синуса. Следующий шаг – реконструкция анатомического дефекта с помощью RFFF с сегментом реберного хряща для воссоздания полости глотки. R. Hagen модифицировал данный метод путем отказа от использования хряща, что позволило расширить просвет гортани [31].

В настоящее время гортань может быть сохранена и при использовании свободных лоскутов [32, 33].

Реконструкция задней стенки гортаноглотки может быть выполнена с помощью лоскута подкожной мышцы шеи, особенно если менее 50 % площади слизистой оболочки должно быть подвергнуто резекции. Преимущество этого лоскута состоит в том, что он более тонкий и гибкий, а его применение сокращает длительность операции. Некоторые авторы считают оптимальным использование RFFF для такой реконструкции; однако они сообщают о высоком риске хронической аспирации, в результате чего возникает потребность в долгосрочном парентеральном питании (71 %) [33].

В соответствии с этим W.M. Lydiatt и соавт. считают резекцию гортани и последующую реконструкцию с помощью RFFF возможными у пациентов без сопутствующей патологии (групп 1 или 2 по шкале Американского общества анестезиологов (American Society of Anesthesiologists) и нецелесообразными у пациентов с высоким риском (групп 3–5) [34].

Реконструкция после циркулярной резекции

Хирургическое лечение опухолей гортаноглотки поздних стадий (Т3–4) требует других способов реконструкции, зависящих от распространения опухоли в близлежащие структуры (шейный отдел пищевода, мягкие ткани шеи, ротоглотку). В частности, если опухоль распространяется в верхнее средостение или если имеется синхронная опухоль грудного отдела пищевода, циркулярную фаринголаринготомию необходимо сочетать с экстирпацией пищевода [9, 35, 36]. В этом случае пластика желудочным стеблем считается стандартом ввиду хорошего кровоснабжения, относительной легкости позиционирования и наличия единственного фарингогастроанастомоза [36–38].

S. B. Dudhat и соавт. проанализировали структуру осложнений, которые могут возникнуть после выполнения пластики желудочным стеблем. Они делятся на интраоперационные (разрыв трахеи и плевры), послеоперационные (несостоятельность анастомоза, гипокальциемия, вторичное кровотечение и абсцесс брюшной полости) и отсроченные (стриктуры трахеостомы и желудочный рефлюкс). Авторы делают вывод о том, что пластика стеблем желудка ассоциирована с минимальной смертностью, приемлемой

частотой осложнений и коротким пребыванием в больнице [39].

Если опухоль располагается выше грудины, реконструкция дефекта должна быть направлена на сохранение функций глотания и речи. При глотании сокращение гипофарингеальных стенок перемещает пищевой комок в пищевод, в то время как речевая функция ассоциирована с растяжением и вибрацией фарингеальных стенок. Таким образом, реконструкция предполагает формирование не только полого органа, но и структуры, способной обеспечить восстановление утраченных функций [40]. Необходимость этого породила идею использовать лоскут кишечника, который, благодаря его перистальтическим свойствам, восстанавливает объем движений гортаноглотки более полно, чем другие лоскуты, что улучшает качество жизни пациента [41–43].

Реконструкция гортаноглотки с использованием тощей кишки требует участия 2 хирургических бригад. Недостатком этой методики считается высокий риск некроза, формирования свищей и других осложнений со стороны кишечника [43]. Проблемы при использовании методики возникают из-за несоответствия между диаметрами просвета лоскута и дефекта гортаноглотки, который образовался при удалении опухоли, распространяющейся на рото- или носоглотку. Одно из решений предполагает создание анастомоза по типу «конец в конец» с краниальным участком слизистой оболочки. Этот анастомоз можно сформировать легко и довольно быстро, но с риском перегиба, стеноза или создания слепой петли. Альтернативой может стать создание тонкокишечного резервуара. Это более трудоемкий, долгий процесс, характеризующийся высоким риском возникновения слюнных свищей, хотя при этом функция глотания восстанавливается более эффективно [44].

Некоторые авторы сообщили о возможности применения других свободных лоскутов, таких как RFFF и ALTF, которые являются одинаково тонкими и податливыми. Доказано, что эти лоскуты, по сравнению с тонкокишечным лоскутом, ассоциированы с гораздо меньшей частотой осложнений (свищей и рубцовых стенозов), а также характеризуются сопоставимой степенью восстановления речевой функции [45, 46]. Более низкая частота осложнений со стороны донорской зоны, возможность первичного закрытия дефекта в области забора лоскута – преимущества ALTF. В связи с этим некоторые авторы предпочитают ALTF, а не RFFF для реконструкции дефектов гортаноглотки [1, 47, 48].

При выборе RFFF или ALTF для пластики просвета органа следует формировать путем подшивания лоскутов к превертебральной фасции, а не к оставшейся слизистой оболочке пищеварительной трубки. Это позволяет снизить риск формирования рубцовых стриктур

и свищей. Слюнный стент Монтгомери должен быть использован во время реконструкции туннеля, чтобы избежать возникновения слюнных свищей и рубцовых стриктур [49].

В случае неблагоприятных клинических условий или неблагоприятного прогноза следует выбрать быструю и технически простую методику реконструкции, и лучшим является лоскут большой грудной мышцы (*pectoralis major flap*) [50, 51]. У этого лоскута на сосудистой ножке превосходное кровоснабжение, которое допускает одноэтапную реконструкцию дефекта с минимальными осложнениями в донорской области; кроме того, его толщина позволяет реконструировать большие дефекты и укрывать сонную артерию. Однако лоскут часто бывает слишком громоздким, чтобы устранить циркулярный дефект глоточно-пищеводного сегмента без риска образования стриктур [7, 52].

Чтобы избежать этого осложнения, несколько хирургов модифицировали хирургическую технику, предложенную R.L. Fabian в 1984 г. [53]. Для восстановления боковой и передней стенки гипофаринкса он предлагал формировать туннель из большой грудной мышцы таким образом, чтобы превертебральная фасция была укрыта кожным трансплантатом [53]. Это уменьшает массивность лоскута; образуется достаточно широкий просвет, в который с целью снижения риска стриктур вводят слюнный стент Монтгомери (который удаляют через 4–6 нед). Модификация, предложенная G. Spriano и соавт., не предполагает использования кожного трансплантата и заключается в формировании задней стенки ротоглотки и шейного отдела пищевода из превертебральной фасции, которая образует заднюю стенку неофаринкса [54]. Эта методика была поддержана S. Saussez и соавт., которые не считали необходимым также установку слюнного стента [55].

Некоторые авторы считают, что предпочтительнее использовать свободные лоскуты ввиду относительной простоты их размещения в области дефекта, меньшей длительности операции и периода госпитализации. Кроме того, в отличие от тонкокишечного лоскута свободный трансплантат не ассоциирован с осложнениями, которые могут быть вызваны абдоминальным этапом [45]. Нет сомнений в том, что применение лоскута на сосудистой ножке должно быть стандартом «операции спасения» после первичной химиолучевой терапии у пациентов с неудовлетворительным соматическим статусом, распространенным раком и малой ожидаемой продолжительностью жизни [7].

Другие ученые утверждают, что функциональный результат не связан с характеристиками лоскута, но определяется опытом хирурга [53, 56, 57]. Некоторые

из них не обнаружили существенных различий в сроках восстановления привычного режима питания у пациентов, подвергшихся реконструкции с помощью лоскута большой грудной мышцы, и пациентов, у которых была выполнена реконструкция с помощью свободного лоскута [58, 59]. Однако F. Mura и соавт. сообщили о большей длительности периода кормления через назогастральный зонд и дополнительных пищевых ограничениях после реконструкции с помощью лоскута на сосудистой ножке [59]. В то же время возможность восстановления нормального питания при пластике свободным лоскутом превышает таковую при использовании лоскута большой грудной мышцы [59, 60].

Необходимость восстановления функции глотания после циркулярной резекции не вызывает сомнений, а восстановление речевой функции ошибочно считается вторичной целью — вероятно, из-за малой ожидаемой продолжительности жизни пациентов. Лоскуты на сосудистой ножке обычно слишком толстые и жесткие, чтобы вибрировать во время прохождения воздуха, лоскут из тощей кишки не позволяет пройти воздуху по направлению из желудка в полость рта из-за его перистальтики, RFFF или ALTF — тонкие и гибкие, но требуют высокого давления воздуха для вибрации [59, 60]. Шунт между трахеей и лоскутом, благодаря высокому давлению воздуха на выдохе, обеспечиваемому легкими, создает вибрацию стенок свободных лоскутов, но не стенок лоскута на сосудистой ножке [59, 60]. Голосовой протез — единственный способ восстановления речи в таких случаях [26, 38, 41, 59, 61, 62].

Заключение

Поздняя диагностика рака гортаноглотки обусловлена бессимптомным началом заболевания. Часто первым симптомом становится метастатическое поражение лимфатических узлов шеи. Консервативные методы лечения имеют низкие показатели выживаемости и сопряжены с высокой частотой осложнений [63]. Хирургическое лечение, направленное на радикальное удаление опухоли в пределах здоровых тканей, формирует дефекты гортаноглотки, обуславливающие серьезные нарушения ее функций. Реконструкция дефектов с использованием свободных лоскутов позволяет восстановить утраченные функции. Если реконструкция свободным лоскутом невозможна, хирурги должны использовать лоскут на сосудистой ножке, что дает приемлемый функциональный результат. Хирург должен знать технику выполнения всех радикальных и реконструктивных операций и уметь выполнять их, чтобы гарантировать пациенту не только контроль над заболеванием, но и высокое качество жизни.

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

- Patel R.S., Goldstein D.P., Brown D. et al. Circumferential pharyngeal reconstruction: history, critical analysis of techniques, and current therapeutic recommendations. *Head Neck* 2010;32(1):109–20. DOI: 10.1002/hed.21169.
- Bahadur S., Thakar A., Mohanti B.K., Lal P. Results of radiotherapy with, or without, salvage surgery *versus* combined surgery and radiotherapy in advanced carcinoma of the hypopharynx. *J Laryngol Otol* 2002;116(1):29–32.
- Godballe C., Jorgensen K., Hansen O., Bastholt L. Hypopharyngeal cancer: results of treatment based on radiation therapy and salvage surgery. *Laryngoscope* 2002;112(5):834–8. DOI: 10.1097/00005537-200205000-00011.
- Ho C.M., Ng W.F., Lam K.H. et al. Radial clearance in resection of hypopharyngeal cancer: an independent prognostic factor. *Head Neck* 2002;24(2):181–90.
- Archibald S., Young J.E., Thoma A. Pharyngo-cervical esophageal reconstruction. *Clin Plast Surg* 2005;32(3):339–46. DOI: 10.1016/j.cps.2005.01.002.
- Рак гортаноглотки. Клинические рекомендации. Доступно по: http://www.oncology.ru/association/clinical-guidelines/2018/rak_gortanoglotki_pr2018.pdf. [Laryngeal cancer. Clinical guidelines. Available at: http://www.oncology.ru/association/clinical-guidelines/2018/rak_gortanoglotki_pr2018.pdf. (In Russ.)].
- Chu P.Y., Chang S.Y. Reconstruction of the hypopharynx after surgical treatment of squamous cell carcinoma. *J Chin Med Assoc* 2009;72(7):351–5. DOI: 10.1016/S1726-4901(09)70386-7.
- Bradley P.J. Cancer of the hypopharynx Oper Tech *Otolaryngol* 2005;16(1):55–66. DOI: 10.1016/j.otot.2005.04.005.
- Jones A.S. The management of early hypopharyngeal cancer: primary radiotherapy and salvage surgery. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1992;17(6):545–9.
- Kim S., Wu H.G., Heo D.S. et al. Advanced hypopharyngeal carcinoma treatment results according to treatment modalities. *Head Neck* 2001;23(9):713–7.
- Alcock C.J., Fowler J.F., Haybittle J.L. et al. Salvage surgery following irradiation with different fractionation regimes in the treatment of carcinoma of the laryngo-pharynx: experience gained from a British Institute of Radiology study. *J Laryngol Otol* 1992;106(2):147–53.
- De Campora E., Pagnini P. *Otorinolaringoiatria*. Milan: Elsevier, 2013. 429 p.
- Harrison L.B., Sessions R.B., Hong W.K. *Head and neck cancer: a multidisciplinary approach*. 3rd edn. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008. 992 p.
- Lambert L., Fortin B., Soulières D. et al. Organ preservation with chemoradiation for advanced laryngeal cancer: are we succeeding? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76(2):398–402. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.01.058.
- Watanabe A., Taniguchi M., Tsujie H. et al. The value of narrow band imaging endoscope for early head and neck cancers. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;138(4):446–51. DOI: 10.1016/j.otohns.2007.12.034.
- Nonaka S., Saito Y. Endoscopic diagnosis of pharyngeal carcinoma by NBI. *Endoscopy* 2008;40(4):347–51. DOI: 10.1055/s-2007-995433.
- Gil Z., Fliss D.M. Contemporary management of head and neck cancers. *Isr Med Assoc J* 2009;11(5):296–300.
- Ishikita T., Oriuchi N., Higuchi T. et al. Additional value of integrated PET/CT over PET alone in the initial staging and follow up of head and neck malignancy. *Ann Nucl Med* 2010;24(2):77–82. DOI: 10.1007/s12149-009-0326-5.
- Rudmik L., Lau H.Y., Matthews T.W. et al. Clinical utility of PET/CT in the evaluation of head and neck squamous cell carcinoma with an unknown primary: a prospective clinical trial. *Head Neck* 2011;33(7):935–40. DOI: 10.1002/hed.21566.
- Sigg M.B., Steinert H., Grätz K. et al. Staging of head and neck tumors: [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography compared with physical examination and conventional imaging modalities. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61(9):1022–9.
- Chan S.C., Lin C.Y., Ng S.H. et al. 18F-FDG PET for retropharyngeal lymph node metastasis in oropharyngeal and hypopharyngeal cancers: impact of diagnosis and prediction analysis. *Nucl Med Commun* 2010;31(3):260–5. DOI: 10.1097/MNM.0b013e3283360133.
- Conessa C., Hervé S., Foehrenbach H., Poncet J.L. FDG-PET scan in local follow-up of irradiated head and neck squamous cell carcinomas. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2004;113(8):628–35. DOI: 10.1177/000348940411300806.
- Yao M., Graham M.M., Smith R.B. et al. Value of FDG PET in assessment of treatment response and surveillance in head-and-neck cancer patients after intensity modulated radiation treatment: a preliminary report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60(5):1410–8. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2004.05.058.
- Van den Brekel M.W., Castelijns J.A., Snow G.B. The role of modern imaging studies in staging and therapy of head and neck neoplasms. *Semin Oncol* 1994;21(3):340–8.
- Urken M., Blackwell K., Biller H.F. Reconstruction of the laryngopharynx after hemicricoid/hemithyroid cartilage resection. Preliminary functional results. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;123(11):1213–22.
- Disa J.J., Pusic A.L., Hidalgo D.A., Cordeiro P.G. Microvascular reconstruction of the hypopharynx: defect classification, treatment algorithm, and functional outcome based on 165 consecutive cases. *Plast Reconstr Surg* 2003;111(2):652–60. DOI: 10.1097/01.PRS.0000041987.53831.23.
- Antohti N., Tibirna G., Suharski I. et al. Free flaps for type III complex pharyngo-esophageal defects after enlarged ablative surgery for advanced cancer of larynx and hypopharynx. *Microsurgery* 2003;23(3):189–93. DOI: 10.1002/micr.10133.
- Urken M.L., Cheney M.L., Blackwell K.E. et al. Atlas of regional and free flaps for head and neck reconstruction. 2nd edn. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2011. 547 p.
- Ho M.W., Houghton L., Gillmartin E. et al. Outcomes following pharyngolaryngectomy reconstruction with the anterolateral thigh (ALT) free flap. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2012;50(1):19–24. DOI: 10.1016/j.bjoms.2010.10.004.
- Yu P., Hanasono M.M., Skoracki R.J. et al. Pharyngoesophageal reconstruction with the anterolateral thigh flap after total laryngopharyngectomy. *Cancer* 2010;116(7):1718–24. DOI: 10.1002/cncr.24947.
- Hagen R. [Functional long-term results following hemipharyngo-hemilaryngectomy and microvascular reconstruction using radial forearm flap (In German)]. *Laryngorhinootologie* 2002;81(3):233–42. DOI: 10.1055/s-2002-25036.
- Van der Putten L., Spasiano R., de Bree R. et al. Flap reconstruction of the hypopharynx: a defect orientated approach. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2012;32(5):288–96.
- Jol J.K., Quak J.J., de Bree R., Leemans C.R. Larynx preservation surgery for advanced posterior pharyngeal wall carcinoma with free flap reconstruction: a critical appraisal. *Oral Oncol* 2003;39(6):552–8.
- Lydiatt W.M., Kraus D.H., Cordeiro P.G. et al. Posterior pharyngeal carcinoma resection with larynx preservation and radial forearm flap reconstruction: a preliminary report. *Head Neck* 1996;18(6):501–5.

- DOI: 10.1002/(SICI)1097-0347(199611/12)18:6<501::AID-HED3>3.0.CO;2-6.
35. Pesko P., Sabljak P., Bjelovic M. et al. Surgical treatment and clinical course of patents with hypopharyngeal carcinoma. *Dis Esophagus* 2006;19(4):248–53. DOI: 10.1111/j.1442-2050.2006.00585.x.
36. Ferahkose Z., Bedirli A., Kerem M. et al. Comparison of free jejunal graft with gastric pull-up reconstruction after resection of hypopharyngeal and cervical esophageal carcinoma. *Dis Esophagus* 2008;21(4):340–5. DOI: 10.1111/j.1442-2050.2007.00781.x.
37. Schusterman M.A., Shestak K., de Vries E.J. et al. Reconstruction of the cervical esophagus: free jejunal transfer *versus* gastric pull-up. *Plast Reconstr Surg* 1990;85(1):16–21.
38. Puttawibul P., Pornpatanarak C., Sangthong B. et al. Results of gastric pull-up reconstruction for pharyngolaryngo-oesophagectomy in advanced head and neck cancer and cervical oesophageal squamous cell carcinoma. *Asian J Surg* 2004;27(3):180–5. DOI: 10.1016/S1015-9584(09)60029-4.
39. Dudhat S.B., Mistry R.C., Fakhri A.R. Complications following gastric transposition after total laryngopharyngectomy. *Eur J Surg Oncol* 1999;25(1):82–5. DOI: 10.1053/ejso.1998.0605.
40. Benazzo M., Bertino G., Occhini A. et al. Functional outcomes in patients reconstructed with flaps following surgery for hypopharyngeal cancer. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2006;26(3):127–32.
41. Bertino G., Benazzo M., Occhini A. et al. Reconstruction of the hypopharynx after free jejunum flap failure is a second free jejunum transfer feasible? *Oral Oncol* 2008;44(1):61–4. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2006.12.010.
42. Benazzo M., Occhini A., Rossi V. et al. Jejunum free flap in hypopharynx reconstruction: case series. *BMC Cancer* 2002;2:13.
43. Azzadeh B., Yafai S., Rawnsley J.D. et al. Radial forearm free flap pharyngo-esophageal reconstruction. *Laryngoscope* 2001;111(5):807–10. DOI: 10.1097/00005537-200105000-00010.
44. Benazzo M., Bertino G., Gatti P. et al. Atypical reconstructions with free jejunum flap after circumferential pharyngolaryngectomy. *Microsurgery* 2007;27(1):17–20. DOI: 10.1002/micr.20300.
45. Yu P., Lewin J.S., Reece G.P., Robb G.L. Comparison of clinical and functional outcomes and hospital costs following pharyngoesophageal reconstruction with the anterolateral thigh free flap *versus* the jejunal flap. *Plast Reconstr Surg* 2006;117(3):968–74. DOI: 10.1097/01.prs.0000200622.13312.d3.
46. Lewin J.S., Barringer D.A., May A.H. et al. Functional outcomes after circumferential pharyngoesophageal reconstruction. *Laryngoscope* 2005;115(7):1266–71. DOI: 10.1097/01.MLG.0000165456.01648.B8.
47. Amin A.A., Bassiouny M., Elsebai H. et al. Fasciocutaneous free flaps for hypopharyngeal reconstruction. *J Reconstr Surg* 2002;18(1):1–5.
48. Giordano L., Bondi S., Ferrari F. et al. Radial forearm free flap surgery: a modified skin-closure technique improving donor-site aesthetic appearance. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2012;32(3):158–63.
49. Varvares M.A., Cheney M.L., Gliklich R.E. et al. Use of the radial forearm fasciocutaneous free flap and Montgomery salivary bypass tube for pharyngoesophageal reconstruction. *Head Neck* 2000;22(5):463–8.
50. Montemari G., Rocco A., Galla S. et al. Hypopharynx reconstruction with pectoralis major myofascial flap: our experience in 45 cases. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2012;32(2):93–7.
51. Castelli M.L., Pecorari G., Succo G. et al. Pectoralis major myocutaneous flap: analysis of complications in difficult patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2001;258(10):542–5.
52. Theogaraj S.D., Merritt W.H., Acharya G., Cohen I.K. The pectoralis major musculocutaneous island flap in single-stage reconstruction of the pharyngoesophageal region. *Plast Reconstr Surg* 1980;65(3):267–76.
53. Fabian R.L. Reconstruction of the laryngopharynx and cervical esophagus. *Laryngoscope* 1984;94(10):1334–50.
54. Spriano G., Piantanida R., Pellini R., Hypopharyngeal reconstruction using pectoralis major myocutaneous flap and pre-vertebral fascia. *Laryngoscope* 2001;111(3):544–7.
55. Saussez S., Cuno A., Urbain F. et al. Reconstruction of circumferential oro- and hypopharyngeal defects with U-shaped pectoralis major myocutaneous flap. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;134(5):823–9. DOI: 10.1016/j.otohns.2006.01.004.
56. Shekman A., Silver C., Strauch B. A re-evaluation of hypopharyngeal reconstruction: pedicled flaps *versus* microvascular free flaps. *Plast Reconstr Surg* 1997;100(7):1691–6.
57. Iván L., Paczona R., Czigner J. et al. Pharyngeal and hypopharyngeal reconstruction after mutilating surgery for malignant hypopharyngeal cancers. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2001;258(6):292–5.
58. Guillaumondegui O., Larson D., Goepfert H. Reconstruction of the hypopharynx and cervical esophagus. In: *Plastic reconstruction in the head and neck*. Ed. by T.R. Bull, E. Myers. London: Butterworths, 1986. P. 31.
59. Mura F., Bertino G., Occhini A. et al. Advanced carcinoma of the hypopharynx: functional results after circumferential pharyngolaryngectomy with flap reconstruction. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2012;32(3):154–7.
60. Julieron M., Germain M.A., Schwaab G. et al. [Reconstruction with free jejunal graft after total circular pharyngolaryngectomy. 73 cases (In French)]. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 1996;113(5):269–75.
61. Harii K., Ebihara S., Ono I. et al. Pharyngoesophageal reconstruction using a fabricated forearm free flap. *Plast Reconstr Surg* 1985;75(4):463–76.
62. Wookey H. The surgical treatment of carcinoma of the hypopharynx and the oesophagus. *Br J Surg* 1948;35(139):249–66.
63. Раджабова З.А., Левченко Е.В., Дунаевский И.В. и др. Анализ результатов комбинированного лечения пациентов с верифицированным раком шейного отдела пищевода и гортаноглотки с применением хирургического лечения с одномоментной пластикой дефекта. *Опухоли головы и шеи* 2016;6(3):61–3. [Radzhabova Z.A., Levchenko E.V., Dunaevsky I.V. et al. Analysis results of combined treatment of patients with verified cancer of the cervical esophagus and hypopharynx with the application of surgical treatment with one-stage defect's plastic. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2016;6(3):61–3. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2222-1468-2016-6-3-61-63.

Вклад авторов

З.А.-Г. Раджабова: обзор публикаций по теме статьи, научное редактирование текста статьи;

М.А. Котов: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;

А.С. Митрофанов: обзор публикаций по теме статьи;

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

Е.В. Левченко: научное редактирование текста статьи.

Authors' contributions

Z. A.-G. Radzhabova: reviewing of publications of the article's theme, scientific editing of the article;

M.A. Kotov: reviewing of publications of the article's theme, article writing;

A.S. Mitrofanov: reviewing of publications of the article's theme;

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

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

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>

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

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

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 18.02.2019. **Принята к публикации:** 29.03.2019.

Article received: 18.02.2019. **Accepted for publication:** 29.03.2019.

Вирус папилломы человека и злокачественные новообразования головы и шеи (обзор литературы)

А.М. Певзнер, М.М. Цыганов, М.К. Ибрагимова, Н.В. Литвяков

Научно-исследовательский институт онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН»; Россия, 634009 Томск, Кооперативный пер., 5

Контакты: Алина Михайловна Певзнер alin.pevzner@gmail.com

Обзор посвящен оценке частоты выявления вируса папилломы человека (ВПЧ) в клетках опухолей головы и шеи (ОГШ). ВПЧ признан этиологическим фактором развития рака шейки матки, и постепенно накапливаются данные о том, что он может быть вовлечен в канцерогенез других локализаций, в частности верхних дыхательных путей. Из 28 проанализированных исследований в 6 представлено сведения о низкой частоте обнаружения ВПЧ в тканях ОГШ (от 1,6 до 6,2 %).

Чаще всего ВПЧ встречался в Сингапуре (90,6 %), Японии (100 %) и Франции (94,7 %). Как правило, выявляли 16-й (82 %) и 18-й (43 %) типы вируса. На территории Российской Федерации чаще всего (19 %) выявляли ВПЧ 11-го типа (низкого онкогенного риска). Распространенность инфицированности ВПЧ при ОГШ сильно варьирует, что ставит вопрос о том, действительно ли папилломавирусная инфекция – фактор прогрессирования ОГШ. Это обуславливает актуальность дальнейших исследований в данном направлении.

Ключевые слова: опухоли головы и шеи, вирус папилломы человека, канцерогенез, распространенность

Для цитирования: Певзнер А.М., Цыганов М.М., Ибрагимова М.К. и др. Вирус папилломы человека и злокачественные новообразования головы и шеи (обзор литературы). Опухоли головы и шеи 2019;9(2):43–52.

DOI: 10.17650/2222-1468-2019-9-2-43-52

Human papillomavirus in head and neck cancer (literature review)

A. M. Pevzner, M. M. Tsyganov, M. K. Ibragimova, N. V. Litvyakov

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the RAS; 5 Kooperativny Lane, Tomsk 634009, Russia

This review is devoted to assessing the prevalence of human papillomavirus (HPV) in head and neck tumors (HNC). HPV is recognized as the etiological factor of cervical cancer, but it may be involved in other tumors progression. Of the 28 studies presented, 6 studies showed a low incidence of HPV in HNC tissue (1.6–6.2 %).

Most often, HPV was detected in Singapore (90.6 %), Japan (100 %) and France (94.7 %). Most often found 16 types of virus (82 %) and 18 types (43 %). Low-grade HPV type 11 was most often observed in the Russian Federation (19 %). The frequency of occurrence of HPV in HNC varies, which raises the question about impact HPV and co-infection in HNC progression. It makes further research in this area relevant and promising.

Key words: head and neck tumors, human papillomavirus, overview, carcinogenesis, prevalence

For citation: Pevzner A. M., Tsyganov M. M., Ibragimova M. K. et al. Human papillomavirus in head and neck cancer (literature review). Opuhholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2019;9(2):43–52.

Введение

Опухоли головы и шеи (ОГШ) представляют собой биологически гетерогенную группу злокачественных новообразований, имеющих общую локализацию. Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения принято выделять различные анатомические области, в которых локализуются ОГШ: губа, язык, полость рта, миндалины, ротоглотка, носоглотка, гортаноглотка, полость носа, среднее ухо и придаточные пазухи, гортань [1]. Большая часть опухолей происходит из слизистой оболочки, приблизительно 85 % из них морфологически характеризуются

как плоскоклеточный рак головы и шеи – 6-й по распространенности рак, которым ежегодно заболевают около 550 тыс. человек и от которого ежегодно умирают почти 380 тыс. пациентов, в основном в развивающихся странах [2]. В России рак слизистой оболочки полости рта и рак ротоглотки находятся на 4-м месте в структуре злокачественных новообразований: каждый год регистрируется более 80 тыс. новых случаев [3].

Факторы риска развития рака головы и шеи включают курение табака и употребление алкоголя, воздействие ультрафиолетового излучения, различные инфекции, в частности вирус папилломы человека (ВПЧ), а также

воздействие окружающей среды [4]. Тем не менее в настоящее время именно рост распространенности вирусных инфекций считается основной причиной увеличения заболеваемости плоскоклеточным раком области головы и шеи, причем молодых пациентов, а также некурящих и не злоупотребляющих алкоголем [5]. Доказана тесная связь между инфицированностью вирусом Эпштейна–Барр и развитием рака носоглотки [6].

Этиологическая роль ВПЧ при раке ротоглотки подтверждается растущим количеством исследований. В разных странах мира частота выявления ВПЧ-инфекции в тканях ОГШ варьирует, в среднем она оценивается в 20–26 % [7], однако некоторые источники сообщают о более широком диапазоне значений – от 12,8 до 59,9 %, причем особенно высоки они в Юго-Восточной Азии и Восточной Европе [8–10]. В крупном метаанализе Н. Mehanna и соавт. представлены данные о том, что в Северной Америке и Европе общая распространенность ВПЧ-инфекции среди пациентов с ОГШ с течением времени значительно увеличилась: с 40,5 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 35,1–46,1 %) в период до 2000 г. до 64,3 % (95 % ДИ 56,7–71,3 %) в период с 2000 по 2004 г. и до 72,2 % (95 % ДИ 52,9–85,7 %) в период с 2005 по 2009 г. ($p < 0,001$) [9]. G. D'Souza и соавт. в исследовании типа «случай – контроль» с участием 100 больных плоскоклеточным раком ротоглотки обнаружили ДНК ВПЧ 16-го типа в 72 % образцов опухолей. Кроме того, у 64 % пациентов были выявлены антитела к онкопротеинам ВПЧ 16-го типа [11]. M.L. Gillison и соавт. сообщили, что распространенность ВПЧ при плоскоклеточном раке головы и шеи варьирует от 45 до 87 % [5]. Что касается эпидемиологических данных о ВПЧ при ОГШ в России, то они сильно различаются. Частота обнаружения ВПЧ в опухолевой ткани находится в диапазоне от 11 до 50 %, причем чаще всего (до 53 % всех случаев) выявляют ВПЧ высокого онкогенного риска – 16-го типа. Самая распространенная локализация ВПЧ – полость рта (16,7–38,0 % случаев) [12–15].

Отметим, что в развитие ВПЧ-ассоциированных карцином вовлечены разнообразные биологические и экологические факторы, такие как иммунный статус, гормональные изменения, паритет, пищевые привычки, курение табака. С одной стороны, эти кофакторы поддерживают персистенцию ВПЧ с помощью разнообразных механизмов, связанных с иммунным контролем, с другой стороны, эти кофакторы совместно с ВПЧ-инфекцией могут вызывать проопухолевые эффекты, влияя на возникновение и прогрессирование опухолей [16–20].

Таким образом, вопрос о значении ВПЧ для развития ОГШ все активнее обсуждается во всем мире. В настоящем обзоре обобщены данные мировой научной литературы об инфицированности разными

типами ВПЧ ОГШ разных локализаций в разных странах. Проведен сравнительный анализ данных о частоте обнаружения ВПЧ в тканях ОГШ в России и других странах.

Инфицированность ОГШ вирусом папилломы человека сильно варьирует (см. таблицу). В зависимости от числа обследованных пациентов вирусные частицы были выявлены с частотой от 1,6 до 100,0 % случаев, при этом, по данным Global об инфекционной природе рака за 2012 г., средняя частота ВПЧ в мире колеблется от 20 до 26 %, причем чаще всего (до 53 % всех случаев) встречается ВПЧ высокого онкогенного риска – 16-го типа [21].

В проанализированных нами источниках из типов ВПЧ в опухолевой ткани в подавляющем большинстве случаев (23 из 28 исследований) встречался 16-й тип вируса, за ним по частоте следовал 18-й тип (12 из 28 исследований). Данные типы вируса являются высококанцерогенными [22]. В 6 из 28 работ частота обнаружения ВПЧ в тканях ОГШ была низкой – от 1,6 до 6,2 %. Типы ВПЧ низкого онкогенного риска – 6-й и 11-й – исследовались в 12 работах, в 8 из которых они были обнаружены, причем средняя распространенность составила 7,0–9,8 %. Наибольшая частота выявления 11-го типа ВПЧ зарегистрирована в России (19 %).

Считается, что ВПЧ высокого онкогенного риска может быть этиологическим фактором развития опухолей гортани и ротоглотки [23]. Самая распространенная локализация ВПЧ – полость рта (с 16,7 до 38,3 % случаев) [12–15]. При анализе данных таблицы установлено, что чаще всего вирус обнаруживался при раке полости рта (54 %), гортани (50 %) и ротоглотки (39 %).

Только в 3 странах, по данным проанализированных исследований, наблюдается высокая средняя частота выявления ВПЧ в тканях ОГШ. К ним относятся Сингапур (144 из 159 случаев, 90,6 %), Япония (20 из 20 случаев, 100 %) и Франция (853 из 908 случаев, 93,9 %). В Германии, Венгрии и России вирус обнаружен более чем у 40 % пациентов. В Индии, Австралии, Бангладеше, Польше, США средний показатель варьировал от 11,0 до 38,3 %. Самый низкий показатель оказался в 2 европейских странах: Испании (1,6 %) и Италии (1,9 %). Интересно, что в странах Латинской Америки и Южной Африки ВПЧ-инфекция при ОГШ встречалась значительно реже, чем в других регионах (4,4 и 6,3 % соответственно). Чаще всего обнаруживались 11-й и 16-й типы ВПЧ. Наибольшая инфицированность ВПЧ наблюдается в Азиатском регионе (42 %), затем следует Северная Америка (36,6 %), Европа (29,6 %) и Россия (29,1 %). Стоит отметить, что во всех вышеперечисленных странах чаще всего в опухолевой ткани встречается ВПЧ высокого онкогенного риска – 16-го типа (от 21,3 до 89,0 % всех случаев).

Ряд работ сообщает о присутствии в опухолевой ткани редких типов вируса. Так, в Азиатском регионе

Частота выявления вируса папилломы человека в клетках опухолей головы и шеи в России и других странах
Frequency of HPV detection in head and neck tumors in Russia and other countries

Автор Author	Год Year	Страна Country	Тип образца Type of specimen	Метод исследования Method	Частота выявления ВПЧ в опухолях разной локализации Frequency of HPV detection in tumors of various location			Исследуемые типы ВПЧ Types of HPV analyzed	Частота выявления ВПЧ разных типов Frequency of detection of various HPV types		
					Локализация Location	n/N	%		Тип ВПЧ HPV type	n/N	%
M.L. Gillison и соавт. [24] M.L. Gillison et al. [24]	2000	США USA	FFPE	ПЦР PCR	Полость рта Oral cavity	10/84	11,9	16, 18, 31, 33	Все типы All types	62/253	24,5
					Ротоглотка Oropharynx	4/60	56,7		16	56/62	90,3
					Гортаноглотка Hypopharynx	2/21	9,5		18	1/62	1,6
					Гортань Larynx	16/86	18,6		31	1/62	1,6
			Носоглотка Nasopharynx	0/2	0	0	33	3/62	4,8		
K.K. Ang и соавт. [25] K.K. Ang et al. [25]	2010	США USA	FFPE	ПЦР PCR	Ротоглотка Oropharynx	198/206	96,1	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68	Все типы All types	206/323	63,8
								16	198/206	96,1	
T.R. Sekce и соавт. [26] T.R. Sekce et al. [26]	2018	Южная Африка South African	FFPE	ПЦР PCR	Ротоглотка Oropharynx	1/20	5,0	6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 58	Все типы All types	7/112	6,3
					Гортаноглотка Hypopharynx	1/10	10,0		11	2/7	28,6
					Гортань Larynx	4/79	5,1		16	2/7	28,6
					Носоглотка Nasopharynx	1/3	33,3		18	1/7	14,3
							31	1/7	14,3		
							45	1/7	14,3		
A. Bahl и соавт. [27] A. Bahl et al. [27]	2014	Индия India	FF	ПЦР PCR	Ротоглотка Oropharynx	24/105	22,9	6, 11, 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 40, 42, 45, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 61, 62, 64, 66, 67, 68, 69, 70, 73, 82, 71, 72, 83, 84, 89	Все типы All types	24/105	22,8
								16	18/24	79,0	
								18	3/24	12,0	
C.-G. Huang и соавт. [28] C.-G. Huang et al. [28]	2018	Тайвань Taiwan	FF	ПЦР PCR	Гортань Larynx	9/44	20,5	6, 11, 16, 18, 31, 33, 51, 68	Все типы All types	9/44	20,5
								6	4/9	44,4	
								11	1/9	11,1	
							16	1/9	11,1		
							18	2/9	22,2		
							68	1/9	11,1		

Продолжение таблицы
Table continuation

Автор Author	Год Year	Страна Country	Тип образца Type of specimen	Метод исследования Method	Частота выявления ВПЧ в опухолях разной локализации Frequency of HPV detection in tumors of various location			Исследуемые типы ВПЧ Types of HPV analyzed	Частота выявления ВПЧ разных типов Frequency of detection of various HPV types		
					Локализация Location	n/N	%		Тип ВПЧ HPV type	n/N	%
J. P. Rodrigo и соавт. [29] J. P. Rodrigo et al. [29]	2015	Испания Spain	FFPE	ПЦР, ИГХ PCR, IHC	Гортаноглотка Hypopharynx	1/62	1,6	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68	16	2/124	1,6
					Гортань Larynx	1/62	1,6				
M. H. Shaikh и соавт. [30] M. H. Shaikh et al. [30]	2017	Бангладеш Bangladesh	FFPE	ПЦР, ИГХ PCR, IHC	Полость рта Oral cavity	11/55	20,0	16, 31, 33	Все типы All types	36/174	20,6
					Ротоглотка Oropharynx	13/35	37,1				
					Гортаноглотка Hypopharynx	4/20	20,0				
					Гортань Larynx	8/64	12,5				
L. S. Tan и соавт. [31] L. S. Tan et al. [31]	2016	Сингапур Singapore	FFPE	ПЦР PCR	Полость рта Oral cavity	48/52	92,3	16, 18, 31, 45, 56, 68	Все типы All types	144/159	90,6
					Ротоглотка Oropharynx	29/31	93,5				
					Гортаноглотка Hypopharynx	11/13	84,6				
					Гортань Larynx	46/52	88,5				
F. Glombitza и соавт. [32] F. Glombitza et al. [32]	2010	Германия Germany	FF	ПЦР PCR	Гортаноглотка Hypopharynx	1/3	33,3	6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 39, 42, 44, 45, 51, 52, 53, 54, 56, 58, 59, 61, 62, 66, 67, 68, 70, 72, 73, 81, 82, 84, 90, 91	Все типы All types	29/52	55,7
					Гортань Larynx	0/1	0				
T. Major и соавт. [33] T. Major et al. [33]	2005	Венгрия Hungary	Биопсия	ПЦР PCR	Гортаноглотка Hypopharynx	2/4	50,0	6, 11, 16	Все типы All types	13/27	48,1
					Гортань Larynx	8/16	50,0				
A. Antonsson и соавт. [34] A. Antonsson et al. [34]	2015	Австралия Australia	FF	ПЦР PCR	Полость рта Oral cavity	5/88	5,7	16, 18, 33, 69	Все типы All types	50/258	19,4
					Ротоглотка Oropharynx	38/77	49,4				
					Гортаноглотка Hypopharynx	3/24	12,5				
					Гортань Larynx	4/59	6,8				

Продолжение таблицы
Table continuation

Автор Author	Год Year	Страна Country	Тип образца Type of specimen	Метод исследования Method	Частота выявления ВПЧ в опухолях разной локализации Frequency of HPV detection in tumors of various location			Исследуемые типы ВПЧ Types of HPV analyzed	Частота выявления ВПЧ разных типов Frequency of detection of various HPV types		
					Локализация Location	n/N	%		Тип ВПЧ HPV type	n/N	%
M. Adamorouliou и соавт. [35] M. Adamorouliou et al. [35]	2008	Греция Greece	Слюна	ПЦР PCR	Полость рта Oral cavity	5/7	71,4	11, 16, 18, 32	7/68	10,3	
S.E. Anderson и соавт. [36] S.E. Anderson et al. [36]	2007	Шотландия Scotland	FFPE	ПЦР PCR	Гортань Larynx Миндалины Tonsils	0/64 8/36	0 22,2	11, 16	8/64	12,5	
K. Koyama и соавт. [37] K. Koyama et al. [37]	2007	Япония Japan	FFPE	ПЦР, ИГХ PCR, IHC	Язык Tongue Щека Cheek Десна Gingiva	11/20 2/20 7/20	55,0 10,0 35,0	16, 18, 22, 38, 70	20/20	100,0	
M. Sugiyama и соавт. [38] M. Sugiyama et al. [38]	2007	Япония Japan	FF	ПЦР PCR	Нет данных No data			16	16	36,4	
J.M. Ritchie и соавт. [39] J.M. Ritchie et al. [39]	2003	США USA	FFPE	ПЦР PCR	Полость рта Oral cavity Ротоглотка Oropharynx	10/29 19/29	34,5 65,5	16, 18, 33	29/139	20,9	
A.A. Kapsky и соавт. [40] A.A. Kapsky et al. [40]	2003	Словения Slovenia	FF	ПЦР PCR	Полость рта Oral cavity	5/59	8,4	16, 18, 11, 33	5/59	8,5	
J.L. St. Guily и соавт. [41] J.L. St. Guily et al. [41]	2011	Франция France	FF	ПЦР PCR	Полость рта Oral cavity Ротоглотка Oropharynx	22/209 146/314	10,5 46,5	6, 11, 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 40, 43, 44, 45, 51, 52, 53, 54, 56, 58, 59, 66, 68, 69, 70, 71, 73, 74, 82	134/523 116/134 18/134	25,6 86,6 13,4	

Продолжение таблицы
Table continuation

Автор Author	Год Year	Страна Country	Тип образца Type of specimen	Метод исследования Method	Частота выявления ВПЧ в опухолях разной локализации Frequency of HPV detection in tumors of various location			Исследуемые типы ВПЧ Types of HPV analyzed	Частота выявления ВПЧ разных типов Frequency of detection of various HPV types		
					Локализация Location	n/N	%		Тип ВПЧ HPV type	n/N	%
К. Morshed и соавт. [42] K. Morshed et al. [42]	2008	Польша Poland	FFPE	ПЦР PCR	Гортань Larynx	33/93	35,5	6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 39, 40, 42, 43, 44, 45, 51, 52, 53, 54, 56, 58, 59, 66, 68, 70, 73, 74	Все типы All types	33/93	35,5
J.A. Nemes и соавт. [43] J.A. Nemes et al. [43]	2006	Венгрия Hungary	FFPE	ПЦР PCR	Полость рта Oral cavity	33/79	41,8	16, 18, 31, 33, 45, 51, 52, 58	Все типы All types	33/79	41,8
R. Herrero и соавт. [44] R. Herrero et al. [44]	2003	Франция France	FF	ПЦР PCR	Полость рта Oral cavity Ротоглотка Oropharynx	30/766	3,9	6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 39, 40, 42, 43, 44, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68	16	853/908	93,9
L. Scaroli и соавт. [45] L. Scaroli et al. [45]	2009	Италия Italy	FF, FFPE	ПЦР PCR	Полость рта Oral cavity	6/314	1,9	16, 18, 31, 45	16	5/314	1,6
V.J. Villagómez- Ortiz и соавт. [46] V.J. Villagómez-Ortiz et al. [46]	2016	Мексика Mexico	FF	ПЦР PCR	Полость рта Oral cavity	0/2	0	6, 11, 16, 18	11	2/45	4,4
					Гортань Larynx	2/19	10,5				
					Язык Tongue	0/12	0				
					Миндалины Tonsils	0/4	0				
					Небо Palate	0/2	0				
					Губа Lip	0/4	0				
					Альвеолы Alveoli	0/2	0				
					Гортань Larynx	3/159	1,9				
Носоглотка Nasopharynx	5/77	6,5									
Гортаноглотка Hypopharynx	1/20	5,0									
Y. Xu и соавт. [47] Y. Xu et al. [47]	2015	Китай China	FF	ПЦР PCR	Гортань Larynx	9/256	3,5	Все типы All types	9/256	3,5	
					Носоглотка Nasopharynx	1/9	11,1				
					Гортаноглотка Hypopharynx	7/9	77,8		7/9	77,8	
						1/9	11,1		1/9	11,1	

Окончание таблицы
The end of the table

Автор Author	Год Year	Страна Country	Тип образца Type of specimen	Метод исследования Method	Частота выявления ВПЧ в опухолях разной локализации Frequency of HPV detection in tumors of various location		Исследуемые типы ВПЧ Types of HPV analyzed	Частота выявления ВПЧ разных типов Frequency of detection of various HPV types		
					Локализация Location	n/N		%	Тип ВПЧ HPV type	n/N
Д. Сметс и соавт. [12] D. Smeets et al. [12]	2011	Россия Russia	FFPE	ПЦР PCR	Носоглотка Nasopharynx	1/9	6, 11, 16, 18	16	1/9	11,1
П. В. Светицкий и соавт. [13] P.V. Svetitskiy et al. [13]	2014	Россия Russia	FFPE	ПЦР, иммуно- фермент- ный анализ PCR, enzyme- linked immuno sorbent assay	Полость рта Oral cavity	23/60	Не определены Not determined	Все типы All types	23/60	38,3
Е. А. Гутковская и соавт. [14] E.A. Gutkovskaya et al. [14]	2012	Россия Russia	FF	ПЦР PCR	Полость рта Oral cavity Ротоглотка Oropharynx Гортань Larynx	9/54 8/25 2/34	6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 52, 56, 58, 59	Все типы All types 6 11 16	19/113 2/19 7/19 10/19	16,8 10,5 36,8 52,6
В. В. Богатов и соавт. [48] V.V. Bogatov et al. [48]	2015	Россия Russia	FF	ПЦР PCR	Полость рта Oral cavity Губа Lip	1/1 0/1	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59	56	1/2	50,0

Примечание. ВПЧ — вирус папилломы человека; ПЦР — полимеразная цепная реакция; ИГХ — иммуногистохимия; FFPE — фиксированные в формалине парафиновые блоки; FF — замороженная ткань.

Note. FF — fresh-frozen; FFPE — formalin-fixed paraffin-embedded; HPV — human papillomavirus; IHC — immunohistochemistry; PCR — polymerase chain reaction.

высока частота 45-го (29,1 %) и 70-го типов ВПЧ (35 %). В Южной Африке с одинаковой частотой встречается 31-й и 45-й типы (по 14 %).

Заключение

Таким образом, научные источники содержат различные данные об ассоциации ВПЧ и ОГШ, однако

для получения убедительных доказательств этиологической роли ВПЧ в развитии ОГШ необходимы дальнейшие исследования. В настоящее время механизмы действия инфекционных агентов при канцерогенезе и росте опухоли только начинают изучаться, активно формируется новое перспективное научное направление – онковирусология.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Syrjänen S. Human papillomavirus (HPV) in head and neck cancer. *J Clin Virol* 2005;32 Suppl 1:S59–66. DOI: 10.1016/j.jcv.2004.11.017.
- Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136(5):359–86. DOI: 10.1002/ijc.29210.
- Пачес А.И. Опухоли головы и шеи. М.: Медицина, 2009. С. 333–334. [Paches A.I. Head and neck tumors. Moscow: Meditsina, 1983. Pp. 333–334. (In Russ.)].
- Ridge J.A., Glisson B.S., Lango M.N., Feigenberg S. Head and neck tumors. In: *Cancer management: a multidisciplinary approach*. Ed. by R. Pazdur, L.D. Wagman, K.A. Camphausen, W.J. Hoskins. 11th edn. London: CMP, 2008. Pp. 369–408.
- Gillison M.L., Chaturvedi A.K., Anderson W.F., Fakhry C. Epidemiology of human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2015;33(29):3235–42. DOI: 10.1200/JCO.2015.61.6995.
- Turunen A., Rautava J., Grénman R. et al. Epstein-Barr virus (EBV)-encoded small RNAs (EBERs) associated with poor prognosis of head and neck carcinomas. *Oncotarget* 2017;8(16):27328–38. DOI: 10.18632/oncotarget.16033.
- De Martel C., Ferlay J., Franceschi S. et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *Lancet Oncol* 2012;13(6):607–15. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70137-7.
- Dayyani F., Etzel C.J., Liu M. et al. Meta-analysis of the impact of human papillomavirus (HPV) on cancer risk and overall survival in head and neck squamous cell carcinomas (HNSCC). *Head Neck Oncol* 2010;2:15. DOI: 10.1186/1758-3284-2-15.
- Mehanna H., Beech T., Nicholson T. et al. Prevalence of human papillomavirus in oropharyngeal and nonoropharyngeal head and neck cancer – systematic review and meta-analysis of trends by time and region. *Head Neck* 2013;35(5):747–55. DOI: 10.1002/hed.22015.
- Termine N., Panzarella V., Falaschini S. et al. HPV in oral squamous cell carcinoma vs head and neck squamous cell carcinoma biopsies: a meta-analysis(1988–2007). *Ann Oncol* 2008;19(10):1681–90. DOI: 10.1093/annonc/mdn372.
- D'Souza G., Kreimer A.R., Viscidi R. et al. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2007;356(19):1944–56. DOI: 10.1056/NEJMoa065497.
- Смеетс Д., Эртмер К., Брауншвейг Т., Болотин М. Роль вируса папилломы человека (ВПЧ) при различных локализациях плоскоклеточного рака головы и шеи. *Опухоли головы и шеи* 2011;(1):61–5. [Smeets D., Ertmer K., Braunschweig T., Bolotin M. HPV in squamous epithelial lesions of the head and neck: different affection of different tumors. *Opuholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2011;(1):61–5. (In Russ.)].
- Светицкий П.В., Златник Е.Ю., Зыкова Т.А. и др. Течение рака органов полости рта с учетом ассоциированности с вирусом Эпштейна–Барр, папилломы человека и уровня некоторых цитокинов. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований* 2014;(11-1):120–2. [Svetickiy P.V., Zlatnik E.Y., Zyкова T.A. et al. For cancer of the mouth with regard association with the Epstein–Barr virus, human papillomavirus and the levels of certain cytokines. *Mezhdunarodny zhurnal prikladnykh i fundamentalnykh issledovaniy = International Journal of Applied and Fundamental Research* 2014;(11-1):120–2. (In Russ.)].
- Гутковская Е.А., Смолякова Р.М., Жуковец А.Г., Францкевич Т.В. Папилломавирусы человека и вирус Эпштейна–Барр при раке полости рта, ротоглотки и гортани: генетическая характеристика и частота выявления. *Онкологический журнал* 2012;6(1):71–4. [Gutkovskaya E.A., Smolyakova R.M., Zukovec A.G., Franckevich T.V. Human papillomaviruses and Epstein–Barr virus in cancer of the oral cavity, pharynx and larynx: genetic characteristics and incidence of determination. *Onkologichesky zhurnal = Cancer Journal* 2012;6(1):71–4. (In Russ.)].
- Бычков В.А., Уразова Л.Н., Никитина Е.Г. и др. Папилломавирусная инфекция и прогрессия опухолей головы и шеи. *Инфекция и иммунитет* 2014;4(2):162–6. [Bychkov V.A., Urazova L.N., Nikitina E.G. et al. Human papillomavirus infection and head and neck cancer progression. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity* 2014;4(2):162–6. (In Russ.)].
- Acharya S., Ekalaksananan T., Vatanasapt P. et al. Association of Epstein–Barr virus infection with oral squamous cell carcinoma in a case-control study. *J Oral Pathol Med* 2015;44(4):252–7. DOI: doi.org/10.1111/jop.12231.
- Jalouli J., Jalouli M.M., Sapkota D. et al. Human papilloma virus, herpes simplex virus and Epstein–Barr virus in oral squamous cell carcinoma from eight different countries. *Anticancer Res* 2012;32(2):571–80. DOI: 0250-7005/2012.
- Deng Z., Uehara T., Maeda H. et al. Epstein–Barr virus and human papillomavirus infections and genotype distribution in head and neck cancers. *PLoS One* 2014;9(11):e113702. DOI: 10.1371/journal.pone.0113702.
- Elgui de Oliveira D. DNA viruses in human cancer: an integrated overview on fundamental mechanisms of viral carcinogenesis. *Cancer Lett* 2007;247(2):182–96. DOI: 10.1016/j.canlet.2006.05.010.
- Rickinson A.B. Co-infections, inflammation and oncogenesis: future directions for EBV research. *Semin Cancer Biol* 2014;26:99–115. DOI: 10.1016/j.semcancer.2014.04.004.
- Plummer M., de Martel C., Vignat J. et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. *Lancet Glob Health* 2016;4(9):e609–16. DOI: 10.1016/S2214-109X(16)30143-7.
- Zur Hausen H. Novel human polyomaviruses – re-emergence of a well known virus family as possible human carcinogens. *Int J Cancer* 2008;123(2):247–50. DOI: 10.1002/ijc.23620.

23. World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol. 90. Human papillomaviruses. Lyon: World Health Organization, 2007. 689 p. Available at: <https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/06/mono90.pdf>.
24. Gillison M.L., Koch W.M., Capone R.B. et al. Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(9):709–20. DOI: 10.1093/jnci/92.9.709.
25. Ang K.K., Harris J., Wheeler R. et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2010;363(1):24–35. DOI: 10.1056/NEJMoa0912217.
26. Seke T.R., Burt F.J., Goedhals D. et al. Human papillomavirus in head and neck squamous cell carcinomas in a South African cohort. *Papillomavirus Res* 2018;6:58–62. DOI: 10.1016/j.pvr.2018.10.006.
27. Bahl A., Kumar P., Dar L. et al. Prevalence and trends of human papillomavirus in oropharyngeal cancer in a predominantly north Indian population. *Head Neck* 2014;36(4):505–10. DOI: 10.1002/hed.23317.
28. Huang C.-G., Lee L.-A., Fang T.-J. et al. Human papillomavirus infection is not associated with laryngeal squamous cell carcinoma in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* 2018 Feb 21. DOI: 10.1016/j.jmii.2018.02.002.
29. Rodrigo J.P., Hermsen M.A., Fresno M.F. et al. Prevalence of human papillomavirus in laryngeal and hypopharyngeal squamous cell carcinomas in northern Spain. *Cancer Epidemiol* 2015;39(1):37–41. DOI: 10.1016/j.canep.2014.11.003.
30. Shaikh M.H., Khan A.I., Sadat A. et al. Prevalence and types of high-risk human papillomaviruses in head and neck cancers from Bangladesh. *BMC Cancer* 2017;17(1):729. DOI: 10.1186/s12885-017-3789-0.
31. Tan L.S., Fredrik P., Ker L. et al. High-risk HPV genotypes and P16INK4a expression in a cohort of head and neck squamous cell carcinoma patients in Singapore. *Oncotarget* 2016;7(52):86730–9. DOI: 10.18632/oncotarget.13502.
32. Glombitza F., Guntinas-Lichius O., Petersen I. HPV status in head and neck tumors. *Pathol Res Pract* 2010;206(4): 229–34. DOI: 10.1016/j.prp.2009.11.007.
33. Major T., Szarka K., Sziklai I. et al. The characteristics of human papillomavirus DNA in head and neck cancers and papillomas. *J Clin Pathol* 2005;58(1):51–5. DOI: 10.1136/jcp.2004.016634.
34. Antonsson A., Neale R.E., Boros S. et al. Human papillomavirus status and p16(INK4A) expression in patients with mucosal squamous cell carcinoma of the head and neck in Queensland, Australia. *Cancer Epidemiol* 2015;39(2):174–81. DOI: 10.1016/j.canep.2015.01.010.
35. Adamopoulou M., Vairaktaris E., Panis V. et al. HPV detection rate in saliva may depend on the immune system efficiency. *In Vivo* 2008;22(5):599–602. DOI: 10.258-851X/2008.
36. Anderson C.E., McLaren K.M., Rae F. et al. Human papilloma virus in squamous carcinoma of the head and neck: a study of cases in south east Scotland. *J Clin Pathol* 2007;60(4):439–41. DOI: 10.1136/jcp.2005.033258.
37. Koyama K., Uobe K., Tanaka A. Highly sensitive detection of HPV-DNA in paraffin sections of human oral carcinomas. *J Oral Pathol Med* 2007;36(1):18–24. DOI: 10.1111/j.1600-0714.2006.00490.x.
38. Sugiyama M., Bhawal U.K., Kawamura M. et al. Human papillomavirus-16 in oral squamous cell carcinoma: clinical correlates and 5-year survival. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2007;45(2):116–22. DOI: 10.1016/j.bjoms.2006.04.012.
39. Ritchie J.M., Smith E.M., Summers-gill K.F. et al. Human papillomavirus infection as a prognostic factor in carcinomas of the oral cavity and oropharynx. *Int J Cancer* 2003;104(3): 336–44. DOI: 10.1002/ijc.10960.
40. Kansky A.A., Poljak M., Seme K. et al. Human papillomavirus DNA in oral squamous cell carcinomas and normal oral mucosa. *Acta Virol* 2003;47(1):11–6.
41. St. Guily J.L., Jacquard A.-C., Prétet J.-L. et al. Human papillomavirus genotype distribution in oropharynx and oral cavity cancer in France – the EDiTH VI study. *J Clin Virol* 2011;51(2):100–4. DOI: 10.1016/j.jcv.2011.03.003.
42. Morshed K., Polz-Dacewicz M., Szymański M., Polz D. Short-fragment PCR assay for highly sensitive broad-spectrum detection of human papillomaviruses in laryngeal squamous cell carcinoma and normal mucosa: clinico-pathological evaluation. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2008;265 Suppl 1:S89–96. DOI: 10.1007/s00405-007-0569-5.
43. Nemes J.A., Deli L., Nemes Z., Márton I.J. Expression of p16 (INK4A), p53, and Rb proteins are independent from the presence of human papillomavirus genes in oral squamous cell carcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006;102(3):344–52. DOI: 10.1016/j.tripleo.2005.10.069.
44. Herrero R., Castellsagué X., Pawlita M. et al. Human papillomavirus and oral cancer: the International Agency for Research on Cancer multicenter study. *J Natl Cancer Inst* 2003;95(23):1772–83. DOI: 10.1093/jnci/djg107.
45. Scapoli L., Palmieri A., Rubini C. et al. Low prevalence of human papillomavirus in squamous-cell carcinoma limited to oral cavity proper. *Mod Pathol* 2009;22(3):366–72. DOI: 10.1038/modpathol.2008.180.
46. Villagómez-Ortiz V.J., Paz-Delgado D.E., Marino-Martínez I. et al. [Prevalence of human papillomavirus infection in squamous cell carcinoma of the oral cavity, oropharynx and larynx (In Spanish)]. *Cir Cir* 2016;84(5):363–8. DOI: 10.1016/j.circir.2016.01.006.
47. Xu Y., Liu S., Yi H. et al. Low prevalence of human papillomavirus in head and neck squamous cell carcinoma in Chinese patients. *J Med Virol* 2015;87(2):281–6. DOI: 10.1002/jmv.24052.
48. Богатов В.В., Червинец В.М., Самоукина А.М. и др. Роль вирусов с онкогенным потенциалом и их ассоциаций в генезе новообразований челюстно-лицевой области. *Стоматология* 2015;94(1):23–4. [Bogatov V.V., Chervinets V.M., Samoukina A.M. et al. Role of viruses with oncogenic potential and their associations in oncogenesis in maxillofacial area. *Stomatologiya = Stomatologiya* 2015;94(1):23–4. (In Russ.)].

Благодарность. Авторы выражают благодарность И.В. Дерюшевой, м.н.с. лаборатории онковирусологии Научно-исследовательского института онкологии Томского национального исследовательского медицинского центра РАН, за помощь в написании и редактировании статьи.

Acknowledgment. The authors express their gratitude to I.V. Deryusheva, Junior Researcher at the Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the RAS, for advice and corrections in the process of writing the manuscript.

Вклад авторов

А.М. Певзнер: анализ полученных данных, написание текста статьи;
М.М. Цыганов: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных;
М.К. Ибрагимова: обзор публикаций по теме статьи;
Н.В. Литвяков: разработка дизайна исследования.

Authors' contributions

A.M. Pevzner: analysis of the obtained data, article writing;
M.M. Tsyganov: reviewing of publications of the article's theme, article writing;
M.K. Ibragimova: reviewing of publications of the article's theme;
N.V. Litvyakov: developing the research design.

ORCID авторов/ORCID of authors

А.М. Певзнер/A.M. Pevzner: <https://orcid.org/0000-0002-9657-9058>
М.М. Цыганов/M.M. Tsyganov: <https://orcid.org/0000-0001-7419-4512>
М.К. Ибрагимова/M.K. Ibragimova: <https://orcid.org/0000-0001-8815-2786>
Н.В. Литвяков/N.V. Litvyakov: <https://orcid.org/0000-0002-0714-8927>

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: 18.04.2019. **Принята к публикации:** 22.05.2019.
Article received: 18.04.2019. **Accepted for publication:** 22.05.2019.

Распространенность, клиническое значение и возможности коррекции нарушений обоняния и восприятия вкуса у пациентов с онкологическими заболеваниями

А.Р. Геворков¹, А.В. Бойко¹, Е.Э. Волкова², С.В. Шашков¹

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

²ООО «Нутриция Эдванс», Россия, 143421 Московская область, Красногорский район, автодорога «Балтия», 26-й км, БЦ «Рига Лэнд», блок В

Контакты: Артем Рубенович Геворков dr.gevorkov@gmail.com

В статье обсуждаются основные вопросы, касающиеся нарушений восприятия вкуса и обоняния, с которыми может столкнуться онколог в своей практике. Описаны механизмы развития дисгевзии и дизосмии, а также их связь с нутритивной недостаточностью. Изложены подходы к оценке сенсорных нарушений до лечения, на всех его этапах и после завершения лучевой терапии и химиотерапии. Представлен мировой опыт ведения больных с подобными изменениями, рассмотрены возможности их коррекции.

Ключевые слова: онкологические заболевания, сенсорные нарушения, дисгевзия, дизосмия, лучевая терапия, химиотерапия, качество жизни, сопроводительная терапия, нутритивная недостаточность, нутритивная поддержка

Для цитирования: Геворков А.Р., Бойко А.В., Волкова Е.Э., Шашков С.В. Распространенность, клиническое значение и возможности коррекции нарушений обоняния и восприятия вкуса у пациентов с онкологическими заболеваниями. Опухоли головы и шеи 2019;9(2):53–65.

DOI: 10.17650/2222-1468-2019-9-2-53-65

Prevalence, clinical significance and possible correction of taste and smell abnormalities in patients with oncological diseases

A.R. Gevorkov¹, A.V. Boyko¹, E.E. Volkova², S.V. Shashkov¹

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

²Nutricia Advanced; Block B, Riga Land, 26 km of Baltiya Road, Krasnogorsk District, Moscow Region 143421, Russia

The article discusses main issues relating to abnormal taste and smell, which may an oncologist come across in the treatment practice. It also describes mechanisms of dysgeusia and disosmia development, as well as their relationship with nutritional deficiency. Authors review approaches to assess sensory disorders before treatment, at all the stages and after radiation therapy and chemotherapy. They present the world experience in managing patients with the abnormalities and their possible correction.

Key words: oncological diseases, sensory disorder, dysgeusia, disosmia, radiation therapy, chemotherapy, life quality, accompanying therapy, nutritive insufficiency, nutritive support

For citation: Gevorkov A.R., Boyko A.V., Volkova E.E., Shashkov S.V. Prevalence, clinical significance and possible correction of taste and smell abnormalities in patients with oncological diseases. Opuhohi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2019;9(2):53–65.

Введение

В настоящее время перед онкологами стоят неразрывно связанные между собой задачи: излечить пациента, провести его реабилитацию, социальную адаптацию и сохранить высокое качество его жизни. Несмотря на постоянное совершенствование методов противоопухолевого лечения, их применение нередко бывает ограничено из-за тяжелого состояния больных, поэтому поддерживающая терапия просто необходима для успеш-

ной реализации плана лечения. Неотъемлемой частью борьбы с онкологическим заболеванием является адекватная терапия сопровождения, в том числе нутритивная поддержка, а профилактика и своевременная коррекция побочных эффектов основного лечения не представляются возможными без постоянного контакта с пациентом и подбора клинического питания.

Большинство пациентов обращаются в специализированные онкологические учреждения уже на поздних

стадиях процесса и с признаками нутритивной недостаточности. Обычно у онкологических больных наблюдается отрицательный энергетический баланс из-за пониженного поступления энергетических субстратов. Энергозатраты постепенно растут, что без соответствующего увеличения калорийности пищи может приводить к потере 1–2 кг мышечной массы в месяц [1–3]. Почти у половины онкологических больных развивается кахексия, коррелирующая с плохим прогнозом [4–5]. При этом у 40–50 % пациентов с нутритивной недостаточностью выявляются нарушения обоняния и восприятия вкуса [6].

Хеморецепция вкуса и запаха играет ключевую роль в жизни любого человека, в том числе формирует ощущения от принимаемой пищи, стимулирует аппетит и позволяет определять качество еды. Нарушение рецепции может быть как проявлением самого заболевания, так и побочным эффектом противоопухолевого лечения [7, 8]. В результате сокращается объем питания, исчезает удовольствие от приема пищи и возможность определения ее качества [7, 9]. Кроме того, ухудшается настроение, снижается социальная активность и качество жизни пациентов [10, 11].

Вкус воспринимают рецепторы в одноименных сосочках на дорсальной и заднебоковой поверхностях языка, а также на задней стенке ротоглотки и мягком небе. Слюна играет ключевую роль в доставке вкусового импульса к рецепторным клеткам. Микроворсинки рецепторных клеток выступают из луковички на поверхность языка и реагируют на растворенные в воде вещества. Эти сигналы поступают через волокна лицевого и языкоглоточного нервов в таламус и далее в соматосенсорную область коры. Рецепторы разных частей языка воспринимают 4 основных вкуса: горького (задняя часть языка), кислого (края языка), сладкого (передняя часть языка) и соленого (передняя часть и края языка). Существуют и другие вкусы, например вкус жирного, умами или металлический привкус [12, 13]. Вкусовые рецепторы обновляются каждые 10 дней [14].

Обоняние также опосредуется химическими сигналами. Молекулы вещества связываются с рецепторами в ресничках нейронов верхнего носового хода, проводящими нервный импульс по обонятельному нерву в одноименную область коры головного мозга. Воспринятый аромат сочетается с ощущением текстуры и температуры, сформированным в коре головного мозга, что в итоге дает общее сенсорное восприятие пищи [15]. Обонятельные рецепторы обновляются каждые 30 дней.

Четко определенных вариантов запаха нет, что усложняет описание обоняемого. В свою очередь, разнообразие вкусов в значительной мере обусловлено обонятельными ощущениями. Например, при насморке, когда обоняние отсутствует, пища кажется безвкусной.

В целом частота нарушений обоняния и восприятия вкуса у онкологических пациентов достигает 70 % [16]. Их этиология при противоопухолевом лечении исследована достаточно полно [11], однако причины развития дизгевзии и дизосмии у больных, не прошедших лечение, остаются не до конца ясными. Предполагается несколько механизмов:

- механический (например, обструкция опухолью обонятельных рецепторов);
- неврологический (нарушение опухолью невралгической проводимости);
- метаболический (например, повышение содержания мочевины в слюне из-за усиления катаболизма) [17, 18].

1. Оценка нутритивного статуса, восприятия вкуса и обоняния до начала лечения

Важно отметить, что снижением массы тела на фоне опухолевой прогрессии врачи нередко пренебрегают, в то время как сам пациент не может адекватно скорректировать свою диету. В ряде исследований было показано, что более чем у 50 % больных облучение начинают на фоне нутритивной недостаточности, а к моменту завершения лечения ее частота превышает 80 % [19–21]. Как сама опухоль, так и побочные эффекты противоопухолевого лечения могут затруднять питание. Вследствие выраженной нутритивной недостаточности могут также более рано проявиться и более тяжело протекать побочные эффекты, что заставляет прерывать лечение и даже полностью прекращать его [22, 23]. Сильно страдает и качество жизни больных [24].

Своевременное выявление пациентов с риском нарушения питания позволяет предотвратить прогрессирующую потерю массы тела и развитие рефрактерной кахексии. Классическими признаками кахексии считаются индекс массы тела $< 20 \text{ кг/м}^2$, а также концентрация альбумина $< 30 \text{ г/л}$. По современным представлениям, синдром анорексии-кахексии включает 3 симптома: непреднамеренная потеря массы тела свыше 10 % от исходной за 6 мес, низкая калорийность рациона ($\leq 1500 \text{ ккал/сут}$), повышенный уровень С-реактивного белка ($\geq 10 \text{ мг/л}$) [25]. Для сохранения положительного азотистого баланса и жировых запасов количество калорий, полученных из жиров и углеводов, должно на 130 % превышать уровень основного обмена. Согласно рекомендациям Европейского общества специалистов по клиническому питанию и метаболизму (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism) суточные потребности пациента в белке составляют 1–1,5 г/кг, в энергии – 20–25 ккал/кг при постельном режиме и 30–35 ккал/кг при амбулаторном лечении.

Нарушения восприятия вкуса и запаха оценивают субъективными и объективными методами [26, 27]. Существует 2 основных пути получения результатов:

обнаружение и узнавание. Обнаружение — осознание вкусовых или обонятельных ощущений. Узнавание подразумевает, что вкус или запах общеизвестен и может быть назван (например, соленый вкус, запах кофе). При тестировании используют понятие порога — минимального стимула, требуемого для обнаружения ощущения или узнавания конкретного вкуса/запаха. Повышенный порог подразумевает снижение чувствительности, сниженный порог — ее повышение [12]. Порог обнаружения обычно ниже, чем порог узнавания, однако тестирование должно быть стандартизированным, чтобы учесть это.

Объективная оценка. С целью исследования восприятия вкуса применяют электрогустометрию с аппликацией электродов на вкусовые рецепторы языка. Электрический ток подается с целью оценки порога обнаружения [26]. Хотя в исследованиях и подчеркивается обоснованность, надежность и воспроизводимость результатов использования метода, однако на практике оно ограничено в связи со слабой корреляцией электрически и химически вызванных вкусовых ощущений [28]. Кроме того, тест не позволяет оценить порог узнавания.

Для оценки общей или локальной чувствительности в полости рта применяют дегустационные жидкости с различными характеристиками. Для исключения ошибки в процессе дегустации искомое вещество включают в ряд плацебо. Однако метод требует больших затрат времени и труда, а результаты его использования неточны, так как дегустационная жидкость может попадать на различные участки полости рта [29, 30]. Свою роль играет и изменение слюноотделения в результате противоопухолевого лечения, приводящее к нарушению хеморецепции [12].

Объективные методы оценки обоняния при раке включают применение так называемых нюхательных палочек, ингаляцию растворов и тест Университета Пенсильвании для идентификации запаха (University of Pennsylvania Smell Identification Test). Нюхательные палочки похожи на шариковые ручки и содержат различные запахи (в наборе от 16 до 48) [31, 32]. Они были валидированы в различных популяциях [31, 33], а также относительно дешевы. Вдыхание растворов для определения порога чувствительности, например фенилметилэтилкарбинола [34, 35] или ментола, отличается значительной вариабельностью в восприятии одного и того же вещества, а также дискриминации различных веществ между собой [36, 37]. При проведении теста Университета Пенсильвании для идентификации запаха применяются карты, пропитанные различными запахами [38]. Преимущество этого метода — наличие базы референсных данных 4000 человек [39]. Однако этот тест не позволяет определять порог обнаружения запаха.

Таким образом, наибольшую доказательную базу имеют электрогустометрия для оценки вкусовых ощу-

щений и нюхательные палочки для оценки обоняния. Однако результаты их использования также во многом противоречивы. С одной стороны, это может быть связано с различиями в дизайне исследований. С другой стороны, существует вероятность, что у ряда пациентов дисгевзия и дизосмия могли быть не выявлены при тестировании, что существенно снижает практическую ценность исследований. Необходимо дальнейшее совершенствование объективных методов оценки нарушений восприятия вкуса и запаха в рамках научных исследований, прежде чем их можно будет рекомендовать к рутинному клиническому применению.

Субъективная оценка. Несмотря на то что объективные методы лучше подходят для изучения физиологических процессов нарушений вкусовых и обонятельных ощущений, субъективные методы позволяют точнее описать ощущения самих больных и более надежны при прогнозировании изменений в их пищевом поведении [16].

Результаты применения объективных и субъективных методов нередко не соответствуют друг другу. Это, вероятно, обусловлено различиями в технике исследований, вариабельностью дизайна исследований, индивидуальными особенностями болезни, такими как локализация первичной опухоли или схема лечения. Но до сих пор не проведены исследования, дизайн которых учитывал бы эти факторы. Сдерживает исследователей то, что на сегодняшний день отсутствуют валидированные международные опросники [27]. Хемосенсорный опросник Голдберга, состоящий из 8 пунктов, удачно составлен и оптимизирует затраты времени на заполнение и обработку. Однако он валидирован только для больных раком головы и шеи. Шведский опросник из 33 пунктов [16] включает информацию о режиме и длительности химиотерапии, но применялся только одной группой исследователей. Американская анкета из 41 пункта валидирована, однако информация об опыте ее применения скудна. Недавно была разработана шкала оценки изменений вкусовых ощущений на фоне химиотерапии, обладающая высокой надежностью и информативностью, но она редко упоминается в научной литературе и позволяет оценить исключительно вкус. Существует опросник «Исследование вкуса и запаха», специально разработанный для оценки качества и выраженности изменений ощущения вкуса и запаха (табл. 1), который достаточно удобен для заполнения, но неоднократно менялся и требует валидации [40–43]. Это наиболее часто применяемый опросник (как при онкопатологии, так и при других заболеваниях), что позволяет сравнивать его данные в разных исследованиях. Тем не менее при сравнительном анализе следует учитывать как различия в дизайне исследований, так и различия в длительности наблюдения. Простота использования в клинических условиях делает его удобным для

Таблица 1. Опросник сенсорных изменений [40–43]

Table 1. Sensory changes questionnaire [40–43]

Утверждение Statement	Оценка от 0 до 5 баллов Rating from 0 to 5 points	Комментарии Comments
Вкус Taste		
Я заметил изменение в моем восприятии вкуса I have noticed a change in my sense of taste		
Я заметил общий вкус I noticed a common taste		
Я испытываю аномальную чувствительность к соли I am experiencing an abnormal sensitivity to salt		
Я испытываю аномальную чувствительность к сладкому I am experiencing an abnormal sensitivity to sweet		
Я испытываю аномальную чувствительность к горькому I am experiencing an abnormal sensitivity to bitter		
Я испытываю аномальную чувствительность к кислому I am experiencing an abnormal sensitivity to sour		
Я заметил металлический привкус I noticed a metallic taste		
У меня постоянный дурной вкус во рту I have a persistent bad taste in mouth		
Я заметил другие странные вкусы I noticed other strange tastes		
Пища имеет не такой вкус, как раньше A food tastes different than it used to		
Запах Odors		
Я заметил изменение в моем обонянии I have noticed a change in my sense of smell		
Запахи сильнее Odors are stronger		
Запахи слабее Odors are weaker		
Пища пахнет иначе, чем раньше A food smells different than it used to		
Температура Temperature		
Я испытываю аномальную чувствительность к горячей пище I have an abnormal sensitivity to hot food		
Я испытываю аномальную чувствительность к холодным продуктам I have an abnormal sensitivity to cold food		
Другие клинические расстройства Other clinical disorders		
Я испытываю трудности с глотанием твердой пищи I'm having trouble swallowing solid food		
Я испытываю трудности с глотанием жидких продуктов I'm having trouble swallowing liquid foods		
Я заметил сухость во рту I noticed a dry mouth		
Я заметил тошноту и рвоту I noticed nausea and vomiting		
Я заметил раны во рту I noticed the mouth wounds		

субъективной оценки вкусовых ощущений и обоняния. И все же для его рутинного применения требуется дополнительная проверка.

Распространенность изменений вкусовых и обонятельных ощущений. Следует заметить, что на сегодняшний день не получены достоверные статистические

сведения о распространенности дисгевзии и дизосмии среди пациентов с онкологическими заболеваниями, что связано с отличиями субъективной и объективной оценки нарушений при сборе данных и с активным применением в терапии сопровождения противорвотных и анальгетических средств. Кроме того, большая часть публикаций посвящена изменениям, обусловленным лекарственной и лучевой терапией опухолей головы и шеи. Тем не менее считается, что распространенность подобных нарушений недооценена [44, 45]. Так, еще в исследовании 1998 г. S. Newell и соавт. пришли к выводу, что изменения вкусовых ощущений не были выявлены врачами в 36 % случаев [45]. Нередко пациенты знают об этих нарушениях, но не придают им значения либо не могут точно описать свои вкусовые и обонятельные ощущения, а медики, в свою очередь, не уделяют внимания симптомам, которые они считают малозначимыми и не поддающимися коррекции [11, 46].

Ввиду тесной физиологической связи вкусового и обонятельного анализаторов целесообразна совместная оценка их функции. Согласно имеющимся данным, встречается повышение и снижение порога обнаружения и узнавания основных вкусов [7, 47–49]. На фоне лекарственной и лучевой терапии нередко появляется горький, химический, металлический или тошнотворный вкус [12, 43]. Например, в исследовании S. Newell и соавт. [45] металлический вкус ощущали 32 % больных раком молочной железы, колоректальным раком, опухолями головы и шеи, раком легких, желудка и другими видами рака, получавших химиотерапевтическое и/или лучевое лечение. N. Sarhill и соавт. зарегистрировали подобные нарушения у 16 % больных раком легкого [50]. В ряде исследований при помощи субъективных и объективных методов оценки выявлено повышение порога восприятия соленого после химиотерапии у пациентов с поздними стадиями опухолевого поражения [51].

Встречаются публикации об изменении порога обнаружения или узнавания запахов, хотя информация довольно скудна [52]. При описании искаженного запаха часто фигурирует понятие прогорклого [53], хотя стандартных определений, как ранее уже упоминалось, в литературе не встречается. Запахи анализируются в лимбической системе, которая также обрабатывает воспоминания, эмоции и продуцирует галлюцинации во время сильных эмоциональных потрясений. В результате во время химиотерапии на фоне тревоги пациенты ощущают химический запах [54, 55].

Изменения восприятия вкуса и запаха у онкологических пациентов до лечения. На сегодняшний день имеются единичные публикации, посвященные изменению вкусовых и обонятельных ощущений у онкологических больных, не получавших лечения, причем приведенные в этих публикациях данные нередко противоречат

друг другу. Распространенность нарушений значительно варьирует в зависимости от источника. Чаще всего дисгевзию и дизосмию еще до лечения описывают при раке головы и шеи [56–58], однако механизмы развития нарушений еще мало изучены [26]. Ни тяжесть, ни длительность сохранения нарушений у этих пациентов неизвестны, что затрудняет интерпретацию результатов исследований и определение причин возникновения дисгевзии и дизосмии. Так, по результатам 2 небольших исследований с использованием объективной либо субъективной оценки порога вкусовых ощущений у нелеченых больных раком пищевода и легкого различий по сравнению с контрольной группой вообще не было обнаружено [18, 59]. Однако L.E. Spotten и соавт. при помощи тех же методов установили, что почти половина больных с солидными опухолями (в основном раком молочной железы или простаты) предъявляют жалобы на изменение вкуса и запаха до начала лечения [60].

2. Нутритивная поддержка и изменения вкусовых и обонятельных ощущений в процессе лечения

Нутритивная поддержка должна начинаться еще до лечения, поскольку в большинстве источников отмечен положительный ее эффект на всех этапах ведения пациентов с онкологическими заболеваниями [61, 62]. Скрининг и мониторинг недостаточности питания должны проводиться на протяжении всего срока лечения больного. С этой целью применяются специальные опросники: Nutritional Risk Screening, Subjective Global Assessment и разработанный Европейским обществом химиотерапевтов (European Society for Medical Oncology), а также оцениваются антропометрические и лабораторные показатели, характеризующие недостаточность питания. Европейское общество специалистов по клиническому питанию и метаболизму для скрининговой оценки нутритивного риска рекомендует использовать шкалу Nutritional Risk Screening, состоящую из 2 блоков [63]. По рекомендациям Европейского общества химиотерапевтов можно использовать балльную шкалу. Учитывая основные показатели тяжести синдрома гиперметаболизма-гиперкатаболизма (потерю массы тела, гипоальбуминемию и др.), можно рассчитать индекс нутритивного риска по G.P. Vuzby и соавт. Все указанные варианты скрининга подробно описаны в практических рекомендациях Российского общества клинической онкологии 2016 г. по нутритивной поддержке онкологических больных [64].

На основании полученных данных рассчитывают потребности конкретного пациента. У больных с избыточной массой тела ориентируются на идеальную (рекомендуемую) массу тела, а при гипотрофии — на существующие показатели. Идеальная масса тела не связана напрямую с внешним видом пациента. У пациентов с ожирением может развиваться нарушение белкового

питания и, несмотря на избыточную массу тела, у них может наблюдаться нутритивный дефицит [65].

В настоящее время применяют несколько способов нутритивной поддержки: энтеральное питание через зонд или гастростому, пероральный прием жидких высококалорийных смесей через трубочку или очень маленькими глотками (sip feeding – сипинг) и парентеральное питание.

Энтеральное питание через зонд или гастростому назначают при невозможности перорального приема пищи (дисфагии, выраженном болевом синдроме). Зонд устанавливают в случае предполагаемой длительности такого питания не более 6 нед. Энтеральное питание через назогастральный или назоинтестинальный зонд не оптимально, поскольку зонд травмирует облучаемые слизистые оболочки. Гастростомию позволяет доставлять питание в желудочно-кишечный тракт в обход облучаемых органов.

Пероральный прием жидких смесей предпочтителен, так как наиболее физиологичен, способствует сохранению нормального акта глотания и ранней реабилитации пациентов. Пероральный прием энтеральных смесей с повышенным содержанием белка и калорий удовлетворяет повышенную потребность в белке и энергии, когда сохранена возможность самостоятельного питания через рот [61, 66].

Парентеральное питание играет меньшую роль, чем энтеральное, поскольку последнее сохраняет функцию желудочно-кишечного тракта, а питательные вещества усваиваются естественным путем более эффективно [64, 67]. Парентеральное питание включает введение источников энергии (растворов углеводов и жировых эмульсий) и пластического материала для синтеза белка (растворов аминокислот). Наиболее перспективно применение систем «все в одном». В ряде случаев оптимальным будет назначение смешанного варианта питания в виде комбинации лечебного энтерального и парентерального.

Итак, нутритивная поддержка необходима до начала противоопухолевого лечения при значительном снижении массы тела за последние 3 мес (на 10 % и более), индексе массы тела $< 18,5 \text{ кг/м}^2$, нарушении приема пищи или сокращении его объема в короткие сроки. По возможности назначают сипинг, а в качестве альтернативы устанавливают назогастральный зонд или накладывают гастростому. Расчет нормы потребления калорий проводят из расчета 25–30 ккал/кг/сут при суточной дозе белка не менее 1,0–1,5 г/кг. Пациентам удобно использовать готовые смеси с повышенным содержанием белка. Особо следует обратить внимание на необходимость повторного скрининга непосредственно перед началом лечения. Принципиальна нормализация уровня общего белка, альбумина, лимфоцитов, а также положительная динамика массы тела. Подготовка к лечению, а также своевременный

индивидуальный подбор терапии сопровождения с учетом соматического состояния больных и объема планируемого противоопухолевого воздействия необходимы для успешного излечения и сохранения качества жизни пациентов.

Борьба с нутритивной недостаточностью, развившейся из-за побочных эффектов противоопухолевого лечения, считается важнейшей задачей ведения больных с онкозаболеваниями. Особую роль играет сбалансированность рациона, которую отражает стабильная масса тела. Необходимо подчеркнуть, что нутритивная поддержка назначается с лечебной целью, поскольку в период лучевого лечения возрастает потребность организма в энергии и белке. У пациентов без выраженной дисфагии, проходящих лучевое и лекарственное лечение, методом выбора является пероральное энтеральное питание. Нутритивная терапия должна начинаться сразу при выявлении нутритивной недостаточности или при отсутствии питания через рот в достаточном объеме в течение 7 дней (табл. 2). Энтеральное лечебное питание начинают при неадекватности диетического питания через рот (обеспечивающего $< 60 \%$ общих энергетических потребностей в течение 10 дней). Для сипинга предпочтительно использование высокобелковых смесей. Основные потребности пациента определяют, исходя из общего количества потребляемой энергии и количественного соотношения различных питательных веществ. Необходимое количество калорий чаще всего рассчитывают с учетом энергетических затрат, стараясь компенсировать дефицит энергии и предотвратить его нарастание [61, 62, 68]. Пациентам, получающим лучевое и лекарственное лечение, назначают смеси, обогащенные омега-3-полиненасыщенными жирными кислотами и пищевыми волокнами (табл. 3) [69]. При этом рекомендованная энергетическая ценность должна превышать в 1,5 раза расчетную относительную калорийность (по Harris–Benedict), отношение количества калорий к количеству азота должно составлять 150 : 1. Омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты обладают противовоспалительным, антиоксидантным действием, а также усиливают аппетит, что важно для пациентов со сниженным аппетитом и нарушением восприятия вкуса [70]. Пищевые волокна в составе смесей помогают нормализовать работу кишечника, нарушение которой – постоянная проблема больных с опухолями различных локализаций, не получающих адекватного питания и принимающих обезболивающие препараты. Возможно сочетание перорального питания с приемом энтеральных смесей, обогащением натуральных продуктов, а также другие сочетания видов питания, в том числе с парентеральным.

Изменения восприятия вкуса и запаха при химиотерапии. Химиотерапия вызывает вышеуказанные изменения вследствие цитотоксического повреждения

Таблица 2. Показания к назначению энтерального питания, разработанные Европейским обществом химиотерапевтов и Европейским обществом специалистов по клиническому питанию и метаболизму (2011)

Table 2. Indications for the enteral nutrition, developed by the European Society for Medical Oncology/European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (2011)

Показания Indications	Уровень доказательности* Grade of recommendation*
Наличие недостаточности питания Undernutrition already exists	C
Пациент не принимал пищу более 7 дней The patient will be unable to eat for >7 days	C
Неадекватный прием пищи (<60 % от необходимого суточного количества килокалорий в течение 10 дней и дольше) An inadequate food intake (<60 % of estimated energy expenditure for >10 days)	C
Потеря массы тела вследствие недостаточного приема пищи Weight losing due to insufficient nutritional intake	B

*Уровни доказательности: B – средний (когортные исследования и исследования типа случай – контроль); C – низкий (неконтролируемые исследования и консенсусы специалистов).

*Grade of recommendation: B – medium (cohort and case – control studies); C – low (uncontrolled studies and specialist consensus).

Таблица 3. Принципы выбора специализированного питания

Table 3. Principles to select specialized nutrition

Состояние Condition	Рекомендации Recommendations
Невозможность принимать достаточный объем пищи Inability to take sufficient amount of food	Высококалорийная пища с повышенным содержанием питательных веществ, прием этой пищи малыми порциями High energy products with high nutrient content taken by small portions
Выраженный мукозит Severe mucositis	Пища, обогащенная омега-3-полиненасыщенными жирными кислотами Products enriched with omega-3 polyunsaturated fatty acids
Нарушение стула Stool impairment	Питание, обогащенное пищевыми волокнами Products enriched with dietary fiber
Тошнота, нарушения вкуса, отвращение к пище Nausea, abnormal taste, food aversion	Продукты без выраженного вкуса и запаха, и/или продукты, имеющие яркий вкус (фрукты/шоколад и т. п.), и/или охлаждающие/согревающие продукты Products without pronounced taste and smell, and/or products with a bright taste (fruit/chocolate, etc.), and/or cooling/warming products

быстро делящихся вкусовых и обонятельных рецепторных клеток [11]. Химиопрепараты также могут вызвать появление горького вкуса, попадая к рецепторам со слюной или путем диффузии из капилляров [71]. Вкусовые нарушения могут быть связаны с развитием орального мукозита, ксеростомии и кариеса зубов [17]. Цитотоксические препараты также могут влиять на восприятие запаха, вызывая ощущение собственного запаха или воздействуя на центральную и/или периферическую нервную систему [71].

Вкусовые изменения, спровоцированные химиотерапией, возникают в 20–70 %, а обонятельные – в 16–49 % случаев. Расхождение в цифрах распространенности дизосмии и дисгевзии может быть связано с разницей в скорости обновления обонятельных и вкусовых рецепторов (в среднем 30 и 10 дней соответственно) на фоне повреждающего действия химиопрепаратов [72].

Чаще всего наблюдается нарушение ощущения соленого и сладкого [16, 73], реже горького и кислого [47, 74, 75], иногда больные отмечают возникновение металлического вкуса [76]. На сегодняшний день не имеется данных о связи нарушений с первичной локализацией опухоли [16, 47]. Наиболее выраженные дизосмия и дисгевзия возникают при применении таксанов и иринотекана [60], а наименее выраженные изменения – при использовании гемцитабина. В то же время подобные нарушения возможны при приеме циклофосфамида, антагонистов фолиевой кислоты, метотрексата и препаратов платины. Срок от начала химиотерапии до возникновения изменений также варьирует. Некоторые пациенты отмечали, что нарушения начались во время или вскоре после первого применения химиопрепаратов [16], а другие сообщали о нарушениях только после 2-го или 3-го цикла [76]. А. Voltong и соавт. обратили внимание на волнообразный характер изменений вкусовых ощущений на фоне адьювантной химиотерапии с развитием гипогевзии в начале каждого курса лечения и последующим восстановлением вкусовых ощущений до нормы через 8 нед после завершения химиотерапии [77]. В публикациях часто упоминается также снижение чувствительности [47, 78] и искажение восприятия запаха моющих средств, парфюмерии, пищи и тела [16, 73]. Несмотря на то что достоверная информация о различиях в нарушении обоняния в зависимости от типа химиопрепаратов отсутствует, недавно было установлено, что порог восприятия запахов в большей степени меняется при применении 5-фторурацила и капецитабина по сравнению с использованием цисплатина и карбоплатина [78].

Изменения восприятия вкуса и запаха при лучевой терапии. Ионизирующее излучение может повреждать сенсорные рецепторы в облучаемой области [79]. При лучевой терапии по поводу опухолей головы и шеи может нарушаться функция слюнных желез, выражающаяся

в гипосаливации. Сухость во рту приводит к снижению вкусовых ощущений из-за ограниченной доставки раздражителей к хеморецепторам [80].

Современные исследования изменений вкусовых и обонятельных ощущений на фоне лучевой терапии в основном включают больных опухолями головы и шеи, хотя недавно появилась публикация о подобном исследовании с участием больных глиомой [81]. В среднем дисгевзия и дизосмия встречаются у 70 и 50 % больных соответственно. Отмечался повышенный порог ощущения всех основных вкусов [80, 82, 83]. Согласно полученным данным минимальная доза облучения, способная вызвать изменения вкуса, составляет 15–30 Гр [84]. Никаких существенных различий в ощущениях у больных, получавших лучевое лечение по схемам традиционного фракционирования и гиперфракционирования, выявлено не было, хотя снижение лучевой нагрузки на околоушные слюнные железы путем модуляции интенсивности лучевой терапии обеспечивало более комфортный прием пищи [85]. Скорее всего, это связано с сохранением слюноотделения и вкусовых ощущений в процессе терапии.

Вопрос об изменении обоняния во время лучевой терапии остается спорным. Так, в некоторых публикациях приводится информация о субъективных жалобах пациентов на потерю обоняния [81], но в других работах при объективной оценке обоняния изменений выявлено не было [85]. Дискретной же оценки степени выраженности изменений не было представлено ни в одном исследовании.

Изменения вкусовых и обонятельных ощущений при гормоно- и иммунотерапии. На сегодняшний день влияние гормоно- и иммунотерапии на вкусовые ощущения и обоняние у онкологических больных представляется малоизученным. В ранее проведенных исследованиях дизосмия выявлена при врожденном и постменопаузальном гипогонадизме, при этом обоняние нормализовалось на фоне заместительной гормонотерапии [86, 87]. Исходя из этого, можно предположить, что гормонотерапия способна приводить к дизосмии у пациентов с онкологическими заболеваниями. Учитывая, что гормоно- и иммунотерапия все чаще используются для борьбы с опухолями, необходимы дальнейшие исследования с целью оценки их влияния на восприятие вкуса и запаха.

Клиническое значение изменений восприятия вкуса и запаха при онкологических заболеваниях. Нормальные вкусовые и обонятельные ощущения – неотъемлемая часть жизни любого человека, так что их нарушение может кардинально ухудшить качество жизни и даже заставить его страдать. Дисгевзия и дизосмия не только снижают ценность приема пищи, но и могут вызывать к ней отвращение [11]. Подобные нарушения могут развиваться не только в результате противоопухолевого лечения, но и до него, подавляя желание принимать

пищу у больных, уже имеющих высокий риск нутритивной недостаточности [60, 88]. Может снизиться и социальная активность, поскольку прием пищи играет одну из ключевых ролей в общественной жизни людей [71]. В итоге снижается качество жизни в целом.

Следует отметить, что значение дисгевзии и дизосмии в онкологической практике явно недооценено. Формализация рекомендаций по нутритивной поддержке не решает проблему нежелания больных принимать пищу, в том числе по причине отвращения к ней. В ряде исследований на фоне нарушений восприятия вкуса и запаха на поздних стадиях онкологических заболеваний было выявлено существенное снижение потребления калорий (430–1100 ккал/сут). В итоге среднее потребление энергии пациентами (19 ккал/кг/сут) не соответствует необходимому с учетом энергозатрат (22–24 ккал/кг/сут) [89]. Сокращается и перечень употребляемых продуктов питания, в том числе в ущерб их питательной ценности. В исследовании R. Mattes и соавт. до 55 % респондентов ощущали неприятный запах и горький вкус продуктов с высоким содержанием белка, особенно красного мяса, и поэтому избегали их [88]. Такие особенности пищевого поведения усугубляют дефицит белка, уже имеющего место при онкопатологии, что негативно влияет на состояние мышечной ткани и приводит к нутритивной недостаточности [89]. В целом нутритивные нарушения выявляются у 40–50 % онкологических больных вне зависимости от типа и распространенности онкологических заболеваний [4, 5, 90]. Эта цифра возрастает до 90 % у больных с распространенным опухолевым процессом [91, 92]. Необходимо отметить, что неадекватное питание пациентов может быть причиной необратимой потери мышечной массы [93]. Нутритивная недостаточность ассоциируется с плохой переносимостью противоопухолевого лечения [94], ростом частоты побочных эффектов химиотерапии и облучения, послеоперационных осложнений, а также увеличением их выраженности [95–97].

3. Нутритивная поддержка на фоне изменений вкусовых и обонятельных ощущений после завершения противоопухолевого лечения

Несмотря на то что вкусовые и обонятельные рецепторы регулярно обновляются, противоопухолевое лечение может обуславливать необратимые изменения: повреждение рецепторов, уменьшение их числа, нарушения функции нерва или повреждения слюнных желез и гипосаливации [11]. На сегодняшний день распространенность дисгевзии и дизосмии в ранние и поздние сроки после противоопухолевого лечения колеблется соответственно от 9 до 100 % и от 12 до 18 % [98–101]. При этом по мере увеличения срока, прошедшего после лечения, распространенность вышеуказанных нарушений уменьшается. Чаще всего

нарушалось восприятие горького и соленого, хотя имели место изменения и других основных вкусов, в том числе умами [98, 102]. Большинство исследований были посвящены поздним эффектам лучевой терапии при лечении больных опухолями головы и шеи. Время восстановления хемосенсорной функции после различных видов лечения в публикациях значительно различается. Хотя в исследовании L. McLaughlin была показана равная частота нарушений вкуса и обоняния как через 3 мес, так и через 28 лет после противоопухолевого лечения [103], большинство исследователей сходятся во мнении, что в наибольшей степени изменения выражены через 3–8 нед лечения [80, 83, 84, 104]. Восстановление сенсорной функции до нормального уровня обычно занимает 6–12 мес, но это зависит от целого ряда факторов, в том числе тяжести онкологического заболевания и объема проведенного лечения. Лучевая терапия больше влияет на вкус, чем на обоняние, и последнее восстанавливается в течение 6–9 мес после облучения [17].

4. Коррекция сенсорных нарушений у онкологических пациентов

Несмотря на то что нередко сенсорные нарушения вкуса и обоняния носят транзиторный характер, они значительно меняют пищевое поведение, что обуславливает развитие нутритивной недостаточности, достоверно коррелирующей с ухудшением результатов борьбы с онкологическими заболеваниями, а также со значительным снижением качества жизни пациентов. Таким образом, коррекция дисгевзии и дизосмии принципиальна для обеспечения адекватной нутритивной поддержки, сохранения качества жизни, психологического комфорта и социальной адаптации больных.

В общемедицинской практике предлагаются такие методы коррекции нарушений, как выборочное усиление вкуса, применение пластиковой посуды, медленное жевание еды, а также использование ледяных чипсов [105]. Голландские коллеги во главе с J.J. De Naap в 2018 г. опубликовали первый опыт дифференцированного подхода к нутритивной поддержке с учетом сенсорных нарушений у больных онкологическими заболеваниями различных локализаций [106]. Исследование включало 50 пациентов, прошедших противоопухолевое лекарственное лечение в самостоятельном варианте либо в сочетании с лучевой терапией. Все пациенты субъективно оценивали изменения вкуса и затем вслепую выбирали питательные смеси с 5 разными вкусами. В ходе исследования было выбрано 3 разнонаправленных вкуса, позволяющих рассчитывать на формирование положительного пищевого поведения. Особенность питания — не только фруктовый или нейтральный вкус, но и согревающий либо охлаждающий эффект, обусловленный активацией тройничного нерва. Такие разработки открывают новые воз-

можности для подбора клинического питания с учетом развивающейся у больных симптоматики. Так, при гипогевзии и гипоосмии у пациентов, получающих лекарственное противоопухолевое лечение, высока вероятность положительного эффекта питания с согревающим действием. Сенсорные нарушения на фоне лучевого мукозита включают также выраженное ощущение жжения, при котором облегчение наступает при приеме смесей с охлаждающим эффектом. Для включения в рекомендации и рутинную практику специального лечебного питания с подобными дополнительными вкусовыми и термическими свойствами требуется дальнейшее изучение вопроса в рамках исследований.

Заключение

Проблема адекватной нутритивной поддержки пациентов, получающих лечение по поводу онкологических заболеваний, остается одной из актуальных в современной онкологии и теснейшим образом связанной с сенсорными нарушениями в результате роста опухоли и противоопухолевого лечения. При анализе представленных в публикациях данных мы столкнулись со значительной вариабельностью частоты возникновения вкусовых и обонятельных нарушений в зависимости от распространенности опухолевого процесса и методов лечения: от 16 до 70 % при химиотерапии и от 50 до 70 % при лучевой терапии. Нарушения, возникающие до начала противоопухолевого лечения и после излечения, а также на фоне гормональной и иммунотерапии, оказались малоизученными. Неясной остается и связь между опухолеассоциированной симптоматикой и нутритивной недостаточностью.

Следует отметить, что на сегодняшний день не разработано единых стандартов оценки нарушений восприятия вкуса и запаха. Разнородность подходов не позволяет однозначно назвать оптимальные методы оценки сенсорных нарушений. Субъективная оценка точнее отражает ощущения пациентов и дает возможность лучше прогнозировать изменения пищевого поведения. Оценка вкусовых и обонятельных ощущений должна быть включена в перечень параметров, характеризующих нутритивный статус больных на всех этапах их ведения. Только в этом случае возможна оценка истинной распространенности и тяжести нарушений восприятия вкуса и запаха у пациентов с онкологическими заболеваниями. В таком случае становится возможной адекватная нутритивная поддержка пациентов — не только ежедневное обеспечение необходимого объема нутриентов, но и индивидуальный подбор лечебного питания с учетом желаний и ощущений самих больных. Индивидуальный выбор питания на основании особенностей восприятия вкуса и запаха позволяет по-новому взглянуть на нутритивную поддержку и в перспективе значительно улучшить качество жизни пациентов, а также наладить контакт с ними и своевременно корректировать их пищевое поведение.

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

- Barrera R. Nutritional support in cancer patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2002;26(5 Suppl):S63–71. DOI: 10.1177/014860710202600516.
- Bozzetti F, Gavazzi C., Miceli R. et al. Perioperative total parenteral nutrition in malnourished, gastrointestinal cancer patients: a randomized, clinical trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2000;24(1):7–14. DOI: 10.1177/014860710002400107.
- Bozzetti F. Nutrition and gastrointestinal cancer. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2001;4(6):541–6.
- Mondello P, Mian M., Aloisi C. et al. Cancer cachexia syndrome: pathogenesis, diagnosis, and new therapeutic options. *Nutr Cancer* 2015;67(1):12–26. DOI: 10.1080/01635581.2015.976318.
- Hébuterne X., Lemarié E., Michallet M. et al. Prevalence of malnutrition and current use of nutrition support in patients with cancer. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2014;38(2):196–204. DOI: 10.1177/0148607113502674.
- Yavuzsen T, Walsh D., Davis M.P. et al. Components of the anorexia-cachexia syndrome: gastrointestinal symptom correlates of cancer anorexia. *Support Care Cancer* 2009;17(12):1531–41. DOI: 10.1007/s00520-009-0623-5.
- Hutton J.L., Baracos V.E., Wismer W.V. Chemosensory dysfunction is a primary factor in the evolution of declining nutritional status and quality of life in patients with advanced cancer. *J Pain Symptom Manage* 2007;33(2):156–65. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2006.07.017.
- Brisbois T.D., de Kock I.H., Watanabe S.M. et al. Characterization of chemosensory alterations in advanced cancer reveals specific chemosensory phenotypes impacting dietary intake and quality of life. *J Pain Symptom Manage* 2011;41(4):673–83. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2010.06.022.
- Bernhardson B.M., Tishelman C., Rutqvist L.E. Taste and smell changes in patients receiving cancer chemotherapy: distress, impact on daily life, and self-care strategies. *Cancer Nurs* 2009;32(1):45–54. DOI: 10.1097/01.NCC.0000343368.06247.74
- Brisbois T.D., Hutton J.L., Baracos V.E., Wismer W.V. Taste and smell abnormalities as an independent cause of failure of food intake in patients with advanced cancer – an argument for the application of sensory science. *J Palliat Care* 2006;22(2):111–4.
- Hong J.H., Omur-Ozbek P., Stanek B.T. et al. Taste and odor abnormalities in cancer patients. *J Support Oncol* 2009;7(2):58–65.
- Epstein J.B., Barasch A. Taste disorders in cancer patients: pathogenesis, and approach to assessment and management. *Oral Oncol* 2010;46(2):77–81. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2009.11.008.
- Chaudhari N., Landin A.M., Roper S.D. A metabotropic glutamate receptor variant functions as a taste receptor. *Nat Neurosci* 2000;3(2):113–9. DOI: 10.1038/72053.
- Sugita M. Taste perception and coding in the periphery. *Cell Mol Life Sci* 2006;63(17):2000–15. DOI: 10.1007/s00018-006-6100-0.
- Rolls E.T. Brain mechanisms underlying flavour and appetite. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2006;361(1471):1123–36. DOI: 10.1098/rstb.2006.1852.
- Bernhardson B.M., Tishelman C., Rutqvist L.E. Self-reported taste and smell changes during cancer chemotherapy. *Support Care Cancer* 2008;16(3):275–83. DOI: 10.1007/s00520-007-0319-7.
- Duffy V., Fast K., Lucchina L., Bartoshuk L. Oral sensation and cancer. In: *Principles and practice of palliative care and supportive oncology*. Ed. by A. Berger, R. Portenoy, D. Weissman. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002. Pp. 178–193.
- Kamath S., Booth P., Lad T.E. et al. Taste thresholds of patients with cancer of the esophagus. *Cancer* 1983;52(2):386–9.
- Langius J.A., Doornaert P., Spreunenberg M.D. et al. Radiotherapy on the neck nodes predicts severe weight loss in patients with early stage laryngeal cancer. *Radiother Oncol* 2010;97(1):80–5. DOI: 10.1016/j.radonc.2010.02.017.
- Matthews T.W., Lampe H.B., Dragosz K. Nutritional status in head and neck cancer patients. *J Otolaryngol* 1995;24(2):87–91.
- Unsal D., Mentes B., Akmansu M. et al. Evaluation of nutritional status in cancer patients receiving radiotherapy: a prospective study. *Am J Clin Oncol* 2006;29(2):183–8.
- Meyer F., Fortin A., Wang C.S. et al. Predictors of severe acute and late toxicities in patients with localized head-and-neck cancer treated with radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82(4):1454–62. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.04.022.
- Capuano G., Grosso A., Gentile P.C. et al. Influence of weight loss on outcomes in patients with head and neck cancer undergoing concomitant chemoradiotherapy. *Head Neck* 2008;30(4):503–8. DOI: 10.1002/hed.20737.
- Langius J.A., van Dijk A.M., Doornaert P. et al. More than 10 % weight loss in head and neck cancer patients during radiotherapy is independently associated with deterioration in quality of life. *Nutr Cancer* 2013;65(1):76–83. DOI: 10.1080/01635581.2013.741749.
- Обухова О.А., Курмуков И.А., Кашия Ш.П. Питательная поддержка в онкологии. *Онкогинекология* 2014;(1):34–45. [Obukhova O.A., Kurmuikov I.A., Kasiya Sh.R. Nutritional support in oncology. *Oncoginekologiya = Gynecologic Oncology* 2014;(1):34–45. (In Russ.)].
- Mahmoud F.A., Aktas A., Walsh D., Hullihen B. A pilot study of taste changes among hospice in patients with advanced cancer. *Am J Hosp Palliat Care* 2011;28(7):487–92. DOI: 10.1177/1049909111402187.
- Gamper E.M., Zabernigg A., Wintner L.M. et al. Coming to your senses: detecting taste and smell alterations in chemotherapy patients. A systematic review. *J Pain Symptom Manage* 2012;44(6):880–95. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2011.11.011.
- Murphy C., Quiñonez C., Nordin S. Reliability and validity of electrogustometry and its application to young and elderly persons. *Chem Senses* 1995;20(5):499–503. DOI: 10.1093/chemse/20.5.499.
- Berling K., Knutsson J., Rosenblad A., von Unge M. Evaluation of electrogustometry and the filter paper disc method for taste assessment. *Acta Otolaryngol* 2011;131(5):488–93. DOI: 10.3109/00016489.2010.535850.
- Mueller C., Kallert S., Renner B. et al. Quantitative assessment of gustatory function in a clinical context using impregnated “taste strips”. *Rhinology* 2003;41(1):2–6.
- Hummel T., Sekinger B., Wolf S.R. et al. ‘Sniffin’ sticks’: olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. *Chem Senses* 1997;22(1):39–52. DOI: 10.1093/chemse/22.1.39.
- Kobal G., Hummel T., Sekinger B. et al. “Sniffin’ sticks”: screening of olfactory performance. *Rhinology* 1996;34(4):222–6.
- Fjaeldstad A., Kjaergaard T., Van Hartvelt T.J. et al. Olfactory screening: validation of Sniffin’ Sticks in Denmark. *Clin Otolaryngol* 2015;40(6):545–50. DOI: 10.1111/coa.12405.
- Ovesen L., Hannibal J., Sørensen M., Allingstrup L. Food intake, eating-related complaints, and smell and taste sensations in patients with cancer of the lung, ovary and breast undergoing chemotherapy. *Clin Nutr* 1991;10(6):336–41.
- Schiffman S.S., Sattely-Miller E.A., Taylor E.L. et al. Combination of flavor enhancement and chemosensory education improves nutritional status in older cancer patients. *J Nutr Health Aging* 2007;11(5):439–54.
- Stevens J., Cain W., Burke R. Variability of olfactory thresholds. *Chem Senses* 1988;13(4):643–53.

37. Heywood P.G., Costanzo R.M. Identifying normosmics: a comparison of two populations. *Am J Otolaryngol* 1986;7(3):194–9.
38. Hoffman H.J., Cruickshanks K.J., Davis B. Perspectives on population-based epidemiological studies of olfactory and taste impairment. *Ann N Y Acad Sci* 2009;1170:514–30. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2009.04597.x.
39. Doty R.L. Office procedures for quantitative assessment of olfactory function. *Am J Rhinol* 2007;21(4):460–73.
40. Heald A.E., Pieper C.F., Schiffman S.S. Taste and smell complaints in HIV-infected patients. *AIDS* 1998;12(13):1667–74.
41. Brisbois T.D., de Kock I.H., Watanabe S.M. et al. Delta-9-tetrahydrocannabinol may palliate altered chemosensory perception in cancer patients: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial. *Ann Oncol* 2011;22(9):2086–93. DOI: 10.1093/annonc/mdq727.
42. Mirlohi S., Duncan S.E., Harmon M. et al. Analysis of salivary fluid and chemosensory functions in patients treated for primary malignant brain tumors. *Clin Oral Investig* 2015;19(1):127–37. DOI: 10.1007/s00784-014-1211-8.
43. McGreevy J., Orreval Y., Belqaid K. et al. Characteristics of taste and smell alterations reported by patients after starting treatment for lung cancer. *Support Care Cancer* 2014;22(10):2635–44. DOI: 10.1007/s00520-014-2215-2.
44. Heckel M., Stiel S., Ostgathe C. Smell and taste in palliative care: a systematic analysis of literature. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2015;272(2):279–88. DOI: 10.1007/s00405-014-3016-4.
45. Newell S., Sanson-Fisher R.W., Giris A., Bonaventura A. How well do medical oncologists' perceptions reflect their patients' reported physical and psychosocial problems? Data from a survey of five oncologists. *Cancer* 1998;83(8):1640–51.
46. Zabernigg A., Gamper E.M., Giesinger J.M. et al. Taste alterations in cancer patients receiving chemotherapy: a neglected side effect? *Oncologist* 2010;15(8):913–20. DOI: 10.1634/theoncologist.2009-0333.
47. Steinbach S., Hummel T., Böhner C. et al. Qualitative and quantitative assessment of taste and smell changes in patients undergoing chemotherapy for breast cancer or gynecologic malignancies. *J Clin Oncol* 2009;27(11):1899–905. DOI: 10.1200/JCO.2008.19.2690.
48. Williams L.R., Cohen M.H. Altered taste thresholds in lung cancer. *Am J Clin Nutr* 1978;31(1):122–5. DOI: 10.1093/ajcn/31.1.122.
49. Belqaid K., Tishelman C., McGreevy J. et al. A longitudinal study of changing characteristics of self-reported taste and smell alterations in patients treated for lung cancer. *Eur J Oncol Nurs* 2016;21:232–41. DOI: 10.1016/j.ejon.2015.10.009.
50. Sarhill N., Mahmoud F., Walsh D. et al. Evaluation of nutritional status in advanced metastatic cancer. *Support Care Cancer* 2003;11(10):652–9. DOI: 10.1007/s00520-003-0486-0.
51. Imai H., Soeda H., Komine K. et al. Preliminary estimation of the prevalence of chemotherapy-induced dysgeusia in Japanese patients with cancer. *BMC Palliat Care* 2013;12(1):38. DOI: 10.1186/1472-684X-12-38.
52. Lehrer S., Levine E., Bloomer W.D. Abnormally diminished sense of smell in women with oestrogen receptor positive breast cancer. *Lancet* 1985;2(8450):333.
53. Comeau T.B., Epstein J.B., Migas C. Taste and smell dysfunction in patients receiving chemotherapy: a review of current knowledge. *Support Care Cancer* 2001;9(8):575–80.
54. Schiffman S.S. Taste and smell losses in normal aging and disease. *JAMA* 1997;278(16):1357–62.
55. Bartoshuk L.M. Chemosensory alterations and cancer therapies. *NCI Monogr* 1990;9(9):179–84.
56. Gill S.S., Frew J., Fry A. et al. Priorities for the head and neck cancer patient, their companion and members of the multidisciplinary team and decision regret. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2011;23(8):518–24. DOI: 10.1016/j.clon.2011.03.014.
57. Melo Filho M.R., Rocha B.A., Pires M.B. et al. Quality of life of patients with head and neck cancer. *Braz J Otorhinolaryngol* 2013;79(1):82–8.
58. Chencharick J.D., Mossman K.L. Nutritional consequences of the radiotherapy of head and neck cancer. *Cancer* 1983;51(5):811–5.
59. Belqaid K., Orreval Y., McGreevy J. et al. Self-reported taste and smell alterations in patients under investigation for lung cancer. *Acta Oncol* 2014;53(10):1405–12. DOI: 10.3109/0284186X.2014.895035.
60. Spotten L., Corish C., Lorton C. et al. Subjective taste and smell changes in treatment-naïve people with solid tumours. *Support Care Cancer* 2016;24(7):3201–8. DOI: 10.1007/s00520-016-3133-2.
61. Duguet A., Bachmann P., Lallemand Y. Summary report of the Standards, options and recommendations for malnutrition and nutritional assessment in patients with cancer. *Br J Cancer* 2003;89 Suppl 1:S92–7. DOI: 10.1038/sj.bjc.6601089.
62. Снеговой А.В., Лейдерман И.Н., Салтанов А.И., Стрельчук В.Ю. Основные принципы и технологии клинического питания в онкологии. Методическое руководство для врачей. М., 2006. [Snegovoy A.V., Leyderman I.N., Saltanov A.I., Strelchuk V.Yu. Main principles and technologies of clinical nutrition in oncology. Guidelines for doctors. Moscow, 2006. (In Russ.)].
63. Kondrup J., Allison S.P., Elia M. et al. ESPEN Guidelines for nutrition screening 2002. *Clin Nutr* 2003;22(4):415–21.
64. Снеговой А.В., Бесова Н.С., Веселов А.В. и др. Практические рекомендации по нутритивной поддержке онкологических больных. Злокачественные опухоли 2016;(4, спецвып. 2):434–50. [Snegovoy A.V., Besova N.S., Veselov A.V. et al. Practical guidelines for nutritional support of cancer patients. Zlokachestvennye opukholi = Malignant Tumors 2016;(4, Spec Issue 2):434–50. (In Russ.)]. DOI: 10.18027/2224-5057-2016-4s2-434-450.
65. Снеговой А.В., Сельчук В.Ю., Салтанов А.И. Нутрикомп АДН Браун Файбер у больных раком желудка с послеоперационными осложнениями. Вестник интенсивной терапии 2003;(2):86–7. [Snegovoy A.V., Selchuk V.Yu., Saltanov A.I. Nutricomp ADN Brown Fibre in patients with stomach cancer and postoperative complications. Vestnik intensivnoy terapii = Intensive Care Herald 2003;(2):86–7. (In Russ.)].
66. Sánchez Alvarez C., Nuñez Ruiz R., Morán García V. [Nutritional support in the patient with GI malignancy (In Spanish)]. *Nutr Hosp* 2005;20(2):38–40.
67. Луфт В.М., Луфт А.В. Нутриционная поддержка онкологических больных: возможности и противоречия. Vestnik intensivnoy terapii = Intensive Care Herald 2008;(2):43–50. [Luft V.M., Luft A.V. Nutritional support of cancer patients: possibilities and contradictions. Intensive Care Bulletin 2008;(2):43–50. (In Russ.)].
68. Bozzetti F., Bozzetti V. Efficacy of enteral and parenteral nutrition in cancer patients. *Nestle Nutr Workshop Ser Clin Perform Programme* 2005;10:127–39. DOI: 10.1159/000083302.
69. Снеговой А.В., Салтанов А.И., Манзюк Л.В. и др. Оценка эффективности нутритивной поддержки энтеральной смесью «Фортикер» у пациентов с онкологическими заболеваниями в период лучевой и химиотерапии. Вестник интенсивной терапии 2009;(4):77–83. [Snegovoy A.V., Saltanov A.I., Manzuk L.V. et al. Evaluation of the efficiency of the nutrition support with Forticare enteral mixture at patients with oncologic diseases during the radial and chemical therapy. Vestnik intensivnoy terapii = Intensive Therapy Herald 2009;(4):77–83. (In Russ.)].
70. Elia M., Van Bokhorst-de van der Schueren M.A., Garvey J. et al. Enteral (oral or tube administration) nutritional support and eicosapentaenoic acid in patients with

- cancer: a systematic review. *Int J Oncol* 2006;28(1):5–23.
DOI: 10.3892/ijo.28.1.5.
71. Epstein J.B., Phillips N., Parry J. et al. Quality of life, taste, olfactory and oral function following high-dose chemotherapy and allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2002;30(11):785–92.
DOI: 10.1038/sj.bmt.1703716.
 72. Pfister S., Dietrich M.G., Sidler C. et al. Characterization and turnover of CD73/IP(3)R3-positive microvillar cells in the adult mouse olfactory epithelium. *Chem Senses* 2012;37(9):859–68.
DOI: 10.1093/chemse/bjs069.
 73. Bernhardtson B.M., Tishelman C., Rutqvist L.E. Chemosensory changes experienced by patients undergoing cancer chemotherapy: a qualitative interview study. *J Pain Symptom Manage* 2007;34(4):403–12.
DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2006.12.010.
 74. Steinbach S., Hundt W., Schmalefeldt B. et al. Effect of platinum-containing chemotherapy on olfactory, gustatory, and hearing function in ovarian cancer patients. *Arch Gynecol Obstet* 2012;286(2):473–80.
DOI: 10.1007/s00404-012-2307-5.
 75. Nishijima S., Yanase T., Tsuneki I. et al. Examination of the taste disorder associated with gynecological cancer chemotherapy. *Gynecol Oncol* 2013;131(3):674–8.
DOI: 10.1016/j.ygyno.2013.09.015.
 76. Wickham R.S., Rehwaldt M., Kefer C. et al. Taste changes experienced by patients receiving chemotherapy. *Oncol Nurs Forum* 1999;26(4):697–706.
 77. Boltong A., Aranda S., Keast R. et al. A prospective cohort study of the effects of adjuvant breast cancer chemotherapy on taste function, food liking, appetite and associated nutritional outcomes. *PLoS One* 2014;9(7):e103512.
DOI: 10.1371/journal.pone.0103512.
 78. Riga M., Chelis L., Papazi T. et al. Hyposmia: an underestimated and frequent adverse effect of chemotherapy. *Support Care Cancer* 2015;23(10):3053–8.
DOI: 10.1007/s00520-015-2675-z.
 79. Hölscher T., Seibt A., Appold S. et al. Effects of radiotherapy on olfactory function. *Radiother Oncol* 2005;77(2):157–63.
DOI: 10.1016/j.radonc.2005.09.015.
 80. Yamashita H., Nakagawa K., Tago M. et al. Taste dysfunction in patients receiving radiotherapy. *Head Neck* 2006;28(6):508–16.
DOI: 10.1002/hed.20347.
 81. Leyrer C.M., Chan M.D., Peiffer A.M. et al. Taste and smell disturbances after brain irradiation: a dose-volume histogram analysis of a prospective observational study. *Pract Radiat Oncol* 2014;4(2):130–5.
DOI: 10.1016/j.prro.2013.06.003.
 82. Ovesen L., Hannibal J., Sørensen M. Taste thresholds in patients with small-cell lung cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 1991;117(1):70–2.
 83. Sandow P.L., Hejrat-Yazdi M., Heft M.W. Taste loss and recovery following radiation therapy. *J Dent Res* 2006;85(7):608–11.
DOI: 10.1177/154405910608500705.
 84. Ripamonti C., Zecca E., Brunelli C. et al. A randomized, controlled clinical trial to evaluate the effects of zinc sulfate on cancer patients with taste alterations caused by head and neck irradiation. *Cancer* 1998;82(10):1938–45.
 85. Lin A., Kim H.M., Terrell J.E. et al. Quality of life after parotid-sparing IMRT for head-and-neck cancer: a prospective longitudinal study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57(1):61–70.
 86. Doty R.L., Tourbier I., Ng V. et al. Influences of hormone replacement therapy on olfactory and cognitive function in postmenopausal women. *Neurobiol Aging* 2015;36(6):2053–9.
DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2015.02.028.
 87. Ros C., Alobid I., Centellas S. et al. Loss of smell but not taste in adult women with Turner's syndrome and other congenital hypogonadisms. *Maturitas* 2012;73(3):244–50.
DOI: 10.1016/j.maturitas.2012.07.012.
 88. Mattes R., Arnold C., Boraas M. Learned food aversion among cancer chemotherapy patients. Incidence, nature, and clinical implications. *Cancer* 1987;60(10):2576–80.
 89. Bosaeus I., Daneryd P., Svanberg E., Lundholm K. Dietary intake and resting energy expenditure in relation to weight loss in unselected cancer patients. *Int J Cancer* 2001;93(3):380–3.
 90. Holmes S. Food avoidance in patients undergoing cancer chemotherapy. *Support Care Cancer* 1993;1(6):326–30.
 91. Cunningham R.S., Bell R. Nutrition in cancer: an overview. *Semin Oncol Nurs* 2000;16(2):90–8.
 92. Viganó A., Bruera E., Jhangri G.S. et al. Clinical survival predictors in patients with advanced cancer. *Arch Intern Med* 2000;160(6):861–8.
 93. Aapro M., Arends J., Bozzetti F. et al. Early recognition of malnutrition and cachexia in the cancer patient: a position paper of a European School of Oncology Task Force. *Ann Oncol* 2014;25(8):1492–9.
DOI: 10.1093/annonc/mdu085.
 94. Arends J., Bodoky G., Bozzetti F. et al. ESPEN Guidelines on enteral nutrition: non-surgical oncology. *Clin Nutr* 2006;25(2):245–59.
DOI: 10.1016/j.clnu.2006.01.020.
 95. Andreyev H.J., Norman A.R., Oates J., Cunningham D. Why do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for gastrointestinal malignancies? *Eur J Cancer* 1998;34(4):503–9.
 96. Hill A., Kiss N., Hodgson B. et al. Associations between nutritional status, weight loss, radiotherapy treatment toxicity and treatment outcomes in gastrointestinal cancer patients. *Clin Nutr* 2011;30(1):92–8.
DOI: 10.1016/j.clnu.2010.07.015.
 97. Jagoe R.T., Goodship T.H., Gibson G.J. The influence of nutritional status on complications after operations for lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2001;71(3):936–43.
 98. Baharvand M., Shoaleh Saadi N., Barakian R., Moghaddam E.J. Taste alteration and impact on quality of life after head and neck radiotherapy. *J Oral Pathol Med* 2013;42(1):106–12.
DOI: 10.1111/j.1600-0714.2012.01200.x.
 99. Johannesen T.B., Rasmussen K., Winther F.Ø. et al. Late radiation effects on hearing, vestibular function, and taste in brain tumor patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53(1):86–90.
 100. Cohen J., Laing D.G., Wilkes F.J. et al. Taste and smell dysfunction in childhood cancer survivors. *Appetite* 2014;75:135–40.
DOI: 10.1016/j.appet.2014.01.001.
 101. Janssens G.O., Langendijk J.A., Terhaard C.H. et al. Quality-of-life after radiotherapy for advanced laryngeal cancer: results of a phase III trial of the Dutch Head and Neck Society. *Radiother Oncol* 2016;119(2):213–20.
DOI: 10.1016/j.radonc.2016.02.023.
 102. DeWys W.D., Walters K. Abnormalities of taste sensation in cancer patients. *Cancer* 1975;36(5):1888–96.
 103. McLaughlin L. Taste dysfunction in head and neck cancer survivors. *Oncol Nurs Forum* 2013;40(1):E4–13.
DOI: 10.1188/13.ONF.E4-E13.
 104. Maes A., Huygh I., Weltens C. et al. De Gustibus: time scale of loss and recovery of tastes caused by radiotherapy. *Radiother Oncol* 2002;63(2):195–201.
 105. Kershaw J.C., Mattes R.D. Nutrition and taste and smell dysfunction. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surgery* 2018;4(1):3–10.
DOI: 10.1016/j.wjorl.2018.02.006.
 106. De Haan J.J., Moshage Y., Kluijthoofd D. et al. Impact of taste alterations during systemic anti-tumour therapy on the liking of oral nutritional supplements with adapted flavours. *Ann Oncol* 2018;29(suppl 8):viii603–40.

Вклад авторов

А.Р. Геворков: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;

А.В. Бойко: написание текста статьи;

Е.Э. Волкова: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;

С.В. Шашков: написание текста статьи.

Authors' contributions

A. R. Gevorkov: reviewing of publications of the article's theme, article writing;

A. V. Boyko: article writing;

E. E. Volkova: reviewing of publications of the article's theme, article writing;

S. V. Shashkov: article writing.

ORCID авторов/ORCID of authors

А.Р. Геворков/A. R. Gevorkov: <https://orcid.org/0000-0002-9181-7811>

А.В. Бойко/A. V. Boyko: <https://orcid.org/0000-0003-1766-0059>

Е.Э. Волкова/E. E. Volkova: <https://orcid.org/0000-0003-2613-4122>

С.В. Шашков/S. V. Shashkov: <https://orcid.org/0000-0002-1683-0434>

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: 15.05.2019. **Принята к публикации:** 13.06.2019.

Article received: 15.05.2019. **Accepted for publication:** 13.06.2019.

Комплексный подход к реабилитации больных с нарушением функции лицевого нерва после тотальной паротидэктомии

Е.Л. Чойнзонов, Т.Я. Кучерова, И.Н. Удинцева, Т.В. Серебров, В.А. Новиков, А.И. Рябова, П.В. Суркова,
О.В. Черемисина, Е.А. Соколова

Научно-исследовательский институт онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский
медицинский центр РАН»; Россия, 634009 Томск, Кооперативный пер., 5

Контакты: Ирина Николаевна Удинцева nusya131@yandex.ru

Хирургическое вмешательство считается основным методом лечения злокачественных новообразований слюнных желез. Сложное устройство этой анатомической области, выраженность опухолевого процесса, близкое расположение ветвей лицевого нерва часто приводят к развитию осложнений в послеоперационном периоде. В статье описана методика устранения пареза мимической мускулатуры, обусловленного хирургической травмой лицевого нерва. Она включает курсы физиотерапии с применением магнитолазера и СКЭНАР-терапии по методике, разработанной в Научно-исследовательском институте онкологии Томского национального исследовательского медицинского центра РАН. Приведен клинический пример, иллюстрирующий особенности методики.

Ключевые слова: нарушение функции лицевого нерва, опухоли околоушной слюнной железы, радикальная паротидэктомия, физиотерапия, реабилитация

Для цитирования: Чойнзонов Е.Л., Кучерова Т.Я., Удинцева И.Н. и др. Комплексный подход к реабилитации больных с нарушением функции лицевого нерва после тотальной паротидэктомии. Опухоли головы и шеи 2019;9(2):66–70.

DOI: 10.17650/2222-1468-2019-9-2-66-70

Complex approach to rehabilitation of patients with facial nerve dysfunction after total parotidectomy

E.L. Choyzonov, T. Ya. Kucherova, I.N. Udintseva, T.V. Serebrov, V.A. Novikov, A.I. Ryabova,
P.V. Surkova, O.V. Cheremisina, E.A. Sokolova

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the RAS; 5 Kooperativny Lane, Tomsk 634009, Russia

Surgical treatment is leading in the treatment of malignant tumors of the salivary glands. The complexity of the anatomical areas, the severity of the tumor process, the close location of the facial nerve branches lead to frequent complications in the postoperative period. The technique of elimination of paresis of mimic muscles with the use of a complex of therapeutic measures, including a course of physiotherapy with the appointment of a magnetolaser and SCENAR therapy developed at the Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the RAS and the prospect of its use in this pathology. The clinical case of application of this material is described.

Key words: facial nerve dysfunction, parotid gland tumors, radical parotidectomy, physiotherapy, rehabilitation

For citation: Choyzonov E.L., Kucherova T.Ya., Udintseva I.N. et al. Complex approach to rehabilitation of patients with facial nerve dysfunction after total parotidectomy. Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2019;9(2):66–70.

Введение

Хирургическое вмешательство считается основным методом лечения злокачественных новообразований слюнных желез. Однако при тотальной паротидэктомии часто развиваются серьезные функциональные, косметические, психологические и неврологические нарушения, которые обусловлены парезом мимических мышц на стороне оперативного вмешательства. Мимические мышцы лица иннервирует лицевой нерв

(*nervus facialis*), 7-й из 12 черепных нервов, который выходит из мозга между варолиевым мостом и продолговатым мозгом. Лицевой нерв соединяется с промежуточным нервом, ответственным за иннервацию слезной железы, стременной мышцы и за вкусовую чувствительность двух передних третей языка [1].

Причинами послеоперационного нарушения функции нерва могут быть распространение опухоли на нервную ткань или травмирование нерва в ходе

операции (прямое повреждение одной или нескольких ветвей, нарушение питания из-за расстройства кровообращения, сдавливание вследствие отека или вовлечение в формирование послеоперационного рубца).

Длительность сохранения дисфункции нерва после операции по поводу опухоли слюнной железы индивидуальна и зависит от особенностей строения лицевого нерва, локализации и размеров опухоли, анатомических взаимоотношений опухоли и ветвей нерва, предшествующего оперативного и консервативного лечения, объема операции, возраста пациента. В ряде случаев дисфункцию лицевого нерва может осложнить контрактура мимической мускулатуры (примерно через 1,5–2,0 мес от начала заболевания), а через 12 мес вследствие дегенерации аксонов происходят необратимые изменения, значительно ухудшающие качество жизни пациентов [2].

Реабилитация после тотальной паротидэктомии направлена на устранение посттравматического пареза мимических мышц. В онкологии принято для этих целей использовать только медикаментозную терапию [3]. Однако замечено, что она не всегда дает ожидаемый терапевтический и функциональный эффект. Исследования, проводимые в Научно-исследовательском институте онкологии Томского национального исследовательского медицинского центра РАН (НИИ онкологии ТНИМЦ РАН) на протяжении 15 лет, показали высокую эффективность и безопасность некоторых видов физиотерапии в лечении и реабилитации онкологических больных [4].

Приводим клинический пример, иллюстрирующий применение нового метода реабилитации больных с опухолями головы и шеи с послеоперационной дисфункцией лицевого нерва.

Клиническое наблюдение

Больная К., 33 лет, поступила в отделение опухолей головы и шеи НИИ онкологии ТНИМЦ РАН в мае 2018 г. для оперативного лечения по поводу рака околоушной слюнной железы слева, верифицированного гистологически.

Из анамнеза известно, что в марте 2018 г. в отделении челюстно-лицевой хирургии было выполнено удаление узла околоушной слюнной железы слева с выделением лицевого нерва. Морфологическое заключение: ацинарноклеточная карцинома. Пациентка обратилась в НИИ онкологии ТНИМЦ РАН в апреле 2018 г. Выполнено повторное исследование гистологических препаратов (заключение от 05.04.2018: ацинарноклеточная карцинома).

При поступлении пациентка предъявляла жалобы на онемение околоушной области слева.

Ультразвуковое исследование шеи от 31.05.2018. Мягкие ткани левой околоушной области в зоне оперативного лечения без четкой структуры, отечны. В проекции левой околоушной слюнной железы по ее задней

поверхности обнаружено гипэхогенное образование с неровными нечеткими контурами размерами 25 × 16 мм. Структура образования неоднородная: имеются участки более низкой эхогенности. Слева в верхней трети шеи по ходу сосудистого пучка визуализированы овальной формы гипэхогенные лимфатические узлы размерами до 18 × 6 мм. По эхографическим признакам выявлена гиперплазия. Заключение: состояние после оперативного лечения по поводу опухоли левой околоушной слюнной железы. Продолжающийся рост?

Магнитно-резонансная томография от 07.06.2018.

В проекции левой околоушной слюнной железы на фоне фиброза обнаружено узловое образование с неровными контурами; четкость контуров на фоне артефактов оценить сложно. Размеры образования 20,4 × 13,7 мм, структура солидная, умеренно неоднородная. Образование прилежит к остаточной ткани железы, расположено на 3,5 мм кзади от ветви нижней челюсти, оттесняется кпереди v. retromandibularis (о степени вовлечения сосудистой стенки судить невозможно), прилежит к двубрюшной мышце (с признаками ее компрессии). Состояние нервных структур оценить сложно, верхний полюс образования расположен выше уровня лицевого нерва. Околоушная слюнная железа справа и подчелюстные слюнные железы визуально не изменены. Подчелюстные лимфатические узлы не увеличены, по ходу кивательных мышц с обеих сторон определяются лимфатические узлы диаметром 6–19 мм. Заключение: состояние после хирургического лечения. Признаки рецидива опухоли околоушной железы слева. Лимфаденопатия мягких тканей шеи слева.

Неврологический статус при поступлении. Объем движений глазных яблок не ограничен; нистагм и диплопия отсутствуют. Пациентка поднимает брови симметрично, при закрытии глаз веки смыкаются полностью. Надбровные рефлексы живые, равные. Носогубные складки симметричные. Щеки надувает симметрично. Язык по срединной линии.

Операция (25.06.2018). Шейная лимфодиссекция слева, паротидэктомия с выделением ветвей лицевого нерва. Ветви лицевого нерва были идентифицированы, опухолевый узел располагался в области ствола лицевого нерва без признаков прорастания в нерв. Выделение последнего сопровождалось значительной травмой.

В послеоперационном периоде у пациентки выявлен парез лицевого нерва справа. Неврологический статус: движения лицевой мускулатуры едва заметные. Лицо в покое асимметричное. Не нахмуривает левую половину лба, не поднимает левую бровь. Не смыкает веки левого глаза на 3 мм. Сухость левого глаза. Надбровный рефлекс слева отсутствует. Не поднимает левый угол рта. Симптом «ракетки» положительный. Не удерживает воздух во рту. Гипестезия левой половины лица. Диагностирована дисфункция лицевого нерва III (тяжелой) степени по шкале Хауса–Бракмана (House–Brackmann) [5].

С целью стимуляции адаптационно-трофической функции периферической нервной системы и регенеративных процессов в пораженных нервах проведен комплекс реабилитационных мероприятий, включающий:

- курс лекарственных препаратов: диуретиков (ацетазоламид), антиоксидантов (этилметилгидроксипиридина сукцинат), нестероидных противовоспалительных средств (целекоксиб), антихолинэстеразных средств (ипидакрин), витаминов группы В;
- лечебную гимнастику для лица (напряжение и расслабление мышц здоровой части лица, напряжение определенных мимических мышц, проговаривание звуков);
- физиотерапевтическое лечение с помощью магнитолазера и терапию с помощью аппарата СКЭНАР (самоконтролируемого энергонейроадаптивного регулятора) по разработанной нами методике (патент на изобретение № 2413549 от 27.07.2009) [4].

На нервные волокна воздействовали с использованием инфракрасного спектра лазерного излучения частотой 80 Гц и постоянного магнитного поля с магнитной индукцией 25–50 мТл. Воздействие магнитолазерным излучением осуществляли ежедневно по лабильной методике при мощности излучения 1 Вт, по 30–60 с на 1 поле. Начиная с 5–8-го дня проведения магнитолазерной терапии дополнительно на те же зоны воздействовали СКЭНАР-аппаратом в дозированном и недозированном режимах по 5–10 мин; всего 12 процедур [4].

На фоне этих реабилитационных мероприятий через 1 мес после оперативного вмешательства у пациентки отмечено значительное уменьшение выраженности пареза мимической мускулатуры. Неврологический статус: легкая слабость мимической мускулатуры. В покое лицо симметричное. Нахмуривание лба и поднимание бровей несимметричное, более выраженное справа. При закрытии левого глаза сохраняется положительный симптом ресниц. Надбровный рефлекс слева ослаблен. Незначительно поднимает левый угол рта. Симптом ракетки положительный. Не удерживает воздух во рту. Сохраняется гипестезия левой половины лица. Диагностирована дисфункция лицевого нерва I (легкой) степени по шкале Хауса–Бракмана (House–Brackmann).

Обсуждение

Традиционная тактика реабилитации пациентов после паротидэктомии, сопровождающейся дисфункцией лицевого нерва, предполагает только медикаментозную терапию (назначение антихолинэстеразных, вазоактивных препаратов, витаминов группы В). На фоне стандартной терапии парез сохраняется в течение нескольких недель или нескольких месяцев, у некоторых пациентов этот срок достигает 1 года. За это время происходит полная социальная дезадаптация пациента, возможность возврата к активной жизни сводится к минимуму.

В описанном нами случае в схему реабилитационного лечения наряду со стандартной терапией были включены лечебная гимнастика для мышц лица, магнитолазеротерапия и СКЭНАР-терапия.

Физиотерапия в составе комплексной реабилитации имеет противоотечный, противовоспалительный эффект, а также создает условия для нормализации крово- и лимфообращения (прежде всего в послеоперационной зоне и в области нервного волокна), ликвидации лимфостаза, повышения местного иммунитета. Использование инфракрасного лазера с импульсным режимом, которое составляет основу магнитолазерной терапии дает возможность воздействовать на всю толщину тканей, меняя расстояние от поверхности кожи и необходимую дозу излучения. Магнитное поле, которое действует однонаправленно, позволяет усилить эффект. Последующая СКЭНАР-терапия расширяет возможности усиления эффекта восстановления нарушенного крово- и лимфообращения, стимуляции мимической мускулатуры, что позволяет бороться с развитием лимфостаза в отдаленные сроки после операции. Кроме того, возникают условия для более эффективного увеличения объема движений мускулатуры лица, предупреждения формирования грубой соединительной ткани. В случае начального формирования келоидного рубца использование лазерного луча со СКЭНАР-терапией способствует его рассасыванию и ликвидирует лимфостаз.

Клиническая эффективность используемых нами физиотерапевтических методик обусловлена стимулирующим воздействием на волокна периферических нервов, что усиливает локальный кровоток и приводит к уменьшению отека и удалению из очага воспаления продуктов аутолиза клеток. Это, в свою очередь, стимулирует процессы регенерации поврежденных тканей и, следовательно, улучшает их трофику. Использование магнитолазеротерапии и СКЭНАР-терапии происходит последовательно, при этом каждый из факторов синергически усиливается другим, что существенно повышает эффективность лечения и сокращает сроки реабилитации [6–9].

Заключение

Основная цель послеоперационной реабилитации – поддержание тонуса и улучшение кровоснабжения денервированных мимических мышц. Уровень восстановления функции мимической мускулатуры оказывает влияние на качество жизни пациентов. Для улучшения микроциркуляции и трофики тканей, регуляции периферического кровообращения, стимуляции адаптационно-трофической функции периферической нервной системы и регенеративных процессов в пораженных нервах применяется комплекс лечебных мероприятий, включающий магнитолазерную

терапию, СКЭНАР-терапию, лечебную гимнастику и направленный на ликвидацию осложнений паротидэктомии.

Физиотерапия в сочетании с лечебной гимнастикой в раннем послеоперационном периоде позволяет

восстановить двигательную активность лицевого нерва до удовлетворительного функционального уровня, что улучшает качество жизни больных с выраженной послеоперационной дисфункцией лицевого нерва и неполным его повреждением.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Сыздыкова С.Р., Гибаева Ж.С. Клинический случай невралгии лицевого нерва у беременной. Наука и здравоохранение 2014;(3):76–7. [Syzdykova S.R., Gibatova Zh.S. Clinical case of the neuropathy of the facial nerve at the pregnant woman. Nauka i zdravoookhranenie = Science & Healthcare 2014;(3):76–7. (In Russ.)].
- Поляков А.П., Решетов И.В., Ратушный М.В. и др. Статическая коррекция лица при повреждении лицевого нерва в клинике опухолей головы и шеи. Опухоли головы и шеи 2017;7(2):53–9. [Polyakov A.P., Reshetov I.V., Ratushnyi M.V. et al. Static correction of the face due to facial nerve damage in treatment of head and neck tumors. Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2017;7(2):53–9. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2222-1468-2017-7-2-53-59.
- Грушина Т.И. Злокачественные опухоли и физиотерапия. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры 2013;90(1):70–9. [Grushina T.I. Malignant tumours and physiotherapy. Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoy fizicheskoy kultury = Problems of Balneology, Physiotherapy, and Exercise Therapy 2013;90(1):70–9. (In Russ.)].
- Патент на изобретение № 2413549С1/27.07.2009. Чойнзонзов Е.Л., Кучерова Т.Я., Евтушенко Е.А. и др. Способ лечения посттравматических парезов и невритов у онкологических больных в послеоперационном периоде. [Patent RU № 2413549С1/27.07.2009. Chojnzonov E.L., Kucherova T.J., Evtushenko V.A. et al. Method of treating post-trauma pareses and neurites in oncological patients in post-operational period. (In Russ.)]. Доступно по: https://patents.s3.yandex.net/RU2413549C1_20110310.pdf. Ссылка активна на 03.06.2019.
- Infante-Cossio P., Gonzalez-Cardero E., Garcia-Perla-Garcia A. et al. Complications after superficial parotidectomy for pleomorphic adenoma. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2018;23(4):e485–92. DOI: 10.4317/medoral.22386.
- Князев Н.А., Самойлова К.А., Зимин А.А. Лазерное излучение видимого и ближнего инфракрасного диапазонов при опухолевой патологии (анализ экспериментальных исследований). Физиотерапия, бальнеология и реабилитация 2010;(6):50–6. [Knyazev N.A., Samoilova K.A., Zimin A.A. Visible and near-infrared laser radiation for the management of oncological pathology (analysis of experimental studies). Fizioterapiya, balneologiya i reabilitatsiya = Russian Journal of Physiotherapy, Balneology and Rehabilitation 2010;(6):50–6. (In Russ.)].
- Литвинова Т.М., Косенко И.А., Залуцкий И.В. и др. Противоопухолевое и противометастатическое действие внутривенного лазерного облучения крови: экспериментальное доказательство и использование при раке тела матки. Лазерная медицина 2012;16(3):13–8. [Litvinova T.M., Kosenko I.A., Zalutsky I.V. et al. Antitumour and antimetastatic effect of intravenous laser irradiation of blood: experimental evidence and use in the treatment of corpus uteri cancer patients. Lazernaya meditsina = Laser Medicine 2012;16(3):13–8. (In Russ.)].
- Gupta A.K., Naregalkar R.R., Vaidya V.D., Gupta M. Recent advances on surface engineering of magnetic iron oxide nanoparticles and their biomedical applications. Nanomedicine (Lond) 2007;2(1):23–39. DOI: 10.2217/17435889.2.1.23.
- Улащик В.С. Локальная гипертермия в онкологии: использование магнитного поля, лазерного излучения, ультразвука. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры 2014;91(2):48–57. [Ulashchik V.S. The role of local hyperthermia in oncology: applications of a magnetic field, laser radiation, and ultrasound. Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoy fizicheskoy kultury = Problems of Balneology, Physiotherapy, and Exercise Therapy 2014;91(2):48–57. (In Russ.)].

Вклад авторов

Е.Л. Чойнзонзов: разработка дизайна исследования, проведение операций;
 Т.Я. Кучерова: разработка и проведение комплекса лечебных мероприятий (физиотерапевтическое лечение);
 И.Н. Удинцева: оценка неврологического статуса, написание текста статьи;
 Т.В. Серебров: проведение операций;
 В.А. Новиков: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи;
 А.И. Рябова: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных;
 П.В. Суркова: обзор публикаций по теме статьи;
 О.В. Черемисина: разработка комплекса лечебных мероприятий;
 Е.А. Соколова: разработка и проведение комплекса лечебных мероприятий (специальной лечебной гимнастики для лица).

Authors' contributions

E.L. Chojnzonov: developing the research design, surgical treatment;
 T.Ya. Kucherova: development and implementation of a complex of therapeutic measures (physiotherapy);
 I.N. Udintseva: evaluation of neurological status, article writing;
 T.V. Serebrov: surgical treatment;
 V.A. Novikov: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing;
 A.I. Ryabova: reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data;

P.V. Surkova: reviewing of publications of the article's theme;

O.V. Cheremisina: development of a complex of therapeutic measures;

E.A. Sokolova: development and implementation of a complex of therapeutic measures (special therapeutic gymnastics for the face).

ORCID авторов/ORCID of authors

Е.Л. Чойнзон/Е.Л. Choynzonov: <https://orcid.org/0000-0002-3651-0665>

Т.Я. Кучерова/Т.Я. Kucheroва: <https://orcid.org/0000-0002-0893-5404>

И.Н. Удинцева/I.N. Udintseva: <https://orcid.org/0000-0002-6785-2916>

В.А. Новиков/V.A. Novikov: <https://orcid.org/0000-0003-0364-0831>

А.И. Рябова/A.I. Ryabova: <https://orcid.org/0000-0002-7171-8728>

П.В. Суркова/P.V. Surkova: <https://orcid.org/0000-0001-6845-6037>

О.В. Черемисина/O.V. Cheremisina: <https://orcid.org/0000-0001-7234-4708>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

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

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

Статья поступила: 13.05.2019. **Принята к публикации:** 11.06.2019.

Article received: 13.05.2019. **Accepted for publication:** 11.06.2019.

ВПЧ-отрицательный рак ротоглотки как отдельная прогностически неблагоприятная нозологическая форма, требующая новых подходов к лечению (клиническое наблюдение)

А.Р. Геворков, А.В. Бойко, А.П. Поляков, Л.В. Болотина, Н.Н. Волченко,
И.В. Ребрикова, А.М. Лемешко, С.В. Шашков

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

Контакты: Артем Рубенович Геворков dr.gevorkov@gmail.com

Цель исследования – на клиническом примере продемонстрировать сложность лечения рака ротоглотки с отрицательным результатом анализа на вирус папилломы человека (ВПЧ).

Материалы и методы. Пациент, 52 лет, в январе 2017 г. обратился в Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена с жалобами на боли в правых отделах ротоглотки с иррадиацией в правое ухо, а также на затруднения при глотании пищи и жидкости. Диагностирован рак ротоглотки IVA стадии (сT3N2bM0).

Результаты. Проведена химиолучевая терапия (ХЛТ), через 2 нед после окончания которой опухоль в области правой миндалины не определялась. Через 3 мес после завершения ХЛТ выполнена радикальная модифицированная лимфаденэктомия справа. При гистологическом исследовании в 3 лимфатических узлах (ЛУ) выявлены метастазы плоскоклеточного низкодифференцированного рака с выходом в подлежащую жировую клетчатку. В октябре 2017 г. гистологически подтвержден продолжающийся рост опухоли в области корня языка справа и наличие метастазов в ЛУ шеи слева (урT4aN2cM0). Проведена резекция нижней челюсти, языка, мягких тканей дна полости рта, ротоглотки справа с оформлением орофарингостомы, расширенная радикальная лимфаденэктомия на шее слева с удалением клетчатки шеи I–V уровней, пластика перемещенным кожно-мышечным пекторальным аутопериплантатом справа, наложена трахеостома. В марте 2018 г. выявлен продолжающийся рост опухоли в области надгортанника и дна полости рта. Выполнена ларингэктомия с резекцией ротоглотки и пластическим оформлением концевой трахеостомы. В июле 2018 г. гистологически подтвержден продолжающийся рост опухоли в области передней поверхности мягких тканей шеи. Проведено иссечение опухоли мягких тканей шеи с реконструктивно-пластическим компонентом. В октябре 2018 г. выявлено множественное метастатическое поражение обеих легких. Выполнена иммунотерапия. При позитронной эмиссионной томографии обнаружены очаги ткани с патологической метаболической активностью неопластического характера в области альвеолярного отростка нижней челюсти слева, мягких тканях шеи, множественных образованиях легких с обеих сторон, подмышечных ЛУ слева, ЛУ средостения. Решено продолжить иммунотерапию.

Заключение. ВПЧ-отрицательный орофарингеальный рак требует оптимизации алгоритма лечения и, возможно, применения более агрессивных методов, например увеличения доз ионизирующего излучения. Необходим пересмотр как общей тактики ведения больных (с переоценкой роли хирургического и химиотерапевтического компонентов лечения), так и рекомендованной стандартами схемы ХЛТ. Следует поставить вопрос о целесообразности планового оперативного вмешательства вне зависимости от эффекта лучевой терапии и о сокращении сроков наблюдения после ХЛТ.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак ротоглотки, вирус папилломы человека, химиолучевая терапия, хирургическое лечение, иммунотерапия

Для цитирования: Геворков А.Р., Бойко А.В., Поляков А.П. и др. ВПЧ-отрицательный рак ротоглотки как отдельная прогностически неблагоприятная нозологическая форма, требующая новых подходов к лечению (клиническое наблюдение). Опухоли головы и шеи 2019;9(2):71–80.

DOI: 10.17650/2222-1468-2019-9-2-71-80

HPV-negative oropharyngeal carcinoma as a separate prognostically unfavorable form of cancer, requiring new approaches to treatment (case report)

A. R. Gevorkov, A. V. Boyko, A. P. Polyakov, L. V. Bolotina, N. N. Volchenko, I. V. Rebrikova, A. M. Lemeshko, S. V. Shashkov

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

The study objective is to demonstrate the difficulties associated with treatment of HPV-negative oropharyngeal cancer.

Material and methods. A 52-year-old male patient visited a doctor in P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute in January 2017 with complaints of pain in the right part of the oropharynx irradiating to the right ear and difficulties with swallowing food and liquids. The patient was diagnosed with stage IVA oropharyngeal cancer (cT3N2bM0).

Results. The patient underwent a course chemoradiotherapy (CRT); as a result, the tumor in the area of the right tonsil became indeterminate 2 weeks later. Three months after completing the course of CRT, the patient underwent modified radical right-sided lymph node dissection. Histological examination revealed metastases from poorly differentiated squamous cell carcinoma in 3 lymph nodes (LNs) with an invasion into adjacent adipose tissue. In October 2017, we received a histological confirmation of ongoing tumor growth in the area of the tongue root and LN metastases in the left side of the neck (ypT4aN2cM0). We performed resection of the mandible, tongue, soft tissues of the oral floor, and right side of the oropharynx with installation of an oropharyngeal stoma, extended radical left-sided neck lymphadenectomy with excision of soft tissues (levels I–V), defect repair using an autologous pectoral musculocutaneous flap, and tracheostomy. In March 2018, the patient was found to have continuing tumor growth in the area of the epiglottis and floor of the oral cavity. The patient underwent laryngectomy with oropharyngeal resection and end tracheostomy. In July 2018, we again received a histological confirmation of tumor growth in soft tissues of the anterior neck. We performed resection of the tumor and soft tissues with subsequent plastic reconstruction of the defect. In October 2018, the patient presented with multiple metastases in both lungs. He received a course of immune therapy. Positron emission tomography revealed neoplastic foci with pathological metabolic activity in the area of the alveolar process of the mandible (left side), soft tissues of the neck, lungs, left-sided axillary LNs, and mediastinal LNs. It was decided to continue immune therapy.

Conclusion. HPV-negative oropharyngeal cancer requires an optimized treatment algorithm and, possibly, more aggressive therapeutic measures, such as increased radiation doses. Both overall management strategy and recommended standard scheme of CRT should be revised; the role of surgical and chemotherapeutic components of treatment should also be reassessed. We believe that surgical intervention should be considered regardless of the effect of radiation therapy, while the duration of follow-up after CRT should be reduced.

Key words: squamous cell carcinoma of the oropharynx, human papilloma virus, chemoradiotherapy, surgical treatment, immunotherapy

For citation: Gevorkov A.R., Boyko A.V., Polyakov A.P. et al. HPV-negative oropharyngeal carcinoma as a separate prognostically unfavorable form of cancer, requiring new approaches to treatment (case report). *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2019;9(2):71–80.

Введение

Рак ротоглотки относится к наиболее часто встречающимся опухолям головы и шеи и занимает среди них особое место ввиду анатомо-функциональных и биологических особенностей. В 2018 г. в мире было зарегистрировано более 700 тыс. новых случаев злокачественных новообразований орофарингеальной области, из них 1/3 составили случаи рака ротоглотки [1]. Обращает на себя внимание неуклонный рост заболеваемости орофарингеальным раком, которая, по данным Международного агентства по изучению рака (International Agency for Research on Cancer), увеличилась более чем на 20 % за 5 лет [2]. В России наблюдаются те же тенденции, что отражают как абсолютные цифры первичной заболеваемости (20 тыс. за 2017 г.), так и прирост показателя приблизительно на 3 % в год [3].

В последние десятилетия в мире все чаще диагностируются опухоли орофарингеальной зоны, ассоциированные с вирусом папилломы человека (ВПЧ). Их доля в общем числе опухолей орофарингеальной зоны в разных странах, проводивших исследования, варьирует от 20 до 90 % в зависимости от распространенности табакокурения и интенсивности употребления алкоголя [4]. Кроме того, доля ВПЧ-ассоциированного плоскоклеточного рака слизистой оболочки ротовой полости и глотки выше в странах с толерантным отношением к сексу. Можно с уверенностью сказать, что рост общей заболеваемости орофарингеальным раком достоверно связан с увеличением числа случаев ВПЧ-ассоциированного поражения глотки [5, 6].

Согласно последним данным, ВПЧ-ассоциированный рак ротоглотки следует рассматривать как отдельную нозологическую единицу, характеризующуюся

склонностью к регионарному метастазированию, как правило, при относительно небольшом размере первичной опухоли, а также высокой чувствительностью к лекарственной и лучевой терапии. Разграничение ВПЧ-ассоциированного и ВПЧ-отрицательного подтипов рака ротоглотки нашло свое отражение в 8-й версии классификации TNM Американского объединенного онкологического комитета (American Joint Committee on Cancer) [7], а также многочисленных исследованиях биологических и клинических особенностей каждого из них [8–10].

Особый интерес ВПЧ-ассоциированный подтип рака ротоглотки вызывает в связи с более благоприятным общим прогнозом и возможностью деэскалации лечения до менее агрессивных и более экономичных вариантов. ВПЧ-отрицательному раку ротоглотки при этом уделяется значительно меньше внимания. Однако в силу его агрессивности, высокой радио- и химиорезистентности, а также крайне неблагоприятного прогноза пациенты именно с этим подтипом особенно нуждаются в новых, современных вариантах лечения, а может, и в пересмотре всех алгоритмов их ведения.

В ходе поиска причин формирования резистентного к противоопухолевой терапии и склонного к инвазивному росту и метастазированию фенотипа рака ротоглотки было высказано предположение об особой роли экспрессии белка p16. Так, в p16-отрицательных опухолях в большом количестве выявлены беспорядочные ДНК-мутации, включая такие прогностически неблагоприятные, как мутации генов-онкосупрессоров *TP53* и *CDKN2* [11]. В частности, было установлено, что клетки злокачественных новообразований головы и шеи с мутацией *TP53* менее чувствительны к цисплатину —

основному агенту химиотерапии [12]. Сегодня экспрессия белка p16 считается надежным суррогатным маркером ВПЧ, что отражено в клинических рекомендациях.

В исследовании Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 0129, продемонстрировано, что вне зависимости от схемы химиолучевой терапии (ХЛТ) 3-летняя общая выживаемость была ниже у больных с ВПЧ-отрицательным подтипом рака ротоглотки, чем у пациентов с ВПЧ-ассоциированным подтипом (46 и 79 % соответственно) [13]. Схожие результаты были получены в исследовании TAx 324, в котором после индукционной полихимиотерапии в режиме TPF (доцетаксел, цисплатин, 5-фторурацил) и последующей ХЛТ с использованием цисплатина 5-летняя выживаемость у пациентов без ВПЧ также оказалась значительно ниже, чем при наличии ВПЧ (48 и 89 % соответственно) [14].

Первое специальное исследование с целью повышения эффективности ХЛТ ВПЧ-отрицательного рака ротоглотки – TRYHARD, в рамках которого к 2023 г. планируется оценить эффект добавления лапатиниба к схеме конкурентной ХЛТ с использованием цисплатина [15]. Однако в ранее опубликованной работе K.J. Harrington и соавт. указано, что добавление лапатиниба в качестве адъювантной терапии к ХЛТ не принесло клинически значимых результатов [16].

Возможно, решение вопроса о повышении эффективности лечения больных ВПЧ-отрицательным раком ротоглотки лежит в несколько иной плоскости. Нам представляется не менее, а может быть, и более важным пересмотр общей идеологии лечения пациентов этой категории. Например, хирургическое вмешательство после завершения ХЛТ у больных раком ротоглотки попадает в категорию «спасительной» хирургии и не рассматривается как 2-й этап лечения. Но если судить по клиническому опыту, у больных ВПЧ-отрицательным раком ротоглотки непосредственно после завершения курса ХЛТ нередко выявляют небольшую остаточную первичную опухоль и/или регионарные метастазы, которые, как предполагается в существующих рекомендациях, должны регрессировать в течение приблизительно 2 мес. Однако у некоторых больных наблюдается интенсивный рост опухоли через 1 мес и даже через несколько недель после завершения лучевого лечения. В таком случае, возможно, следует рассмотреть вариант комбинированного лечения с плановым выполнением операции на 2-м этапе. Кроме того, важность сокращения интервала между окончанием ХЛТ и оперативным вмешательством была показана С.П. Федотенко [17, 18] и О.А. Жарковым [18]. Общая выживаемость больных, оперированных в течение 1 мес после окончания ХЛТ, оказалась значительно выше, чем больных, оперированных в сроки от 3 до 6 мес. Медиана выживаемости в исследуемых группах составила 63,0 и 11,5 мес соответственно [17].

Таким образом, оптимизация подходов к лечению больных ВПЧ-отрицательным раком ротоглотки остается одной из актуальных проблем в современной онкологии, что и демонстрирует приведенное ниже клиническое наблюдение.

Клиническое наблюдение

Пациент К., 52 лет, считает себя больным с мая 2016 г., когда впервые заметил образование на шее справа. Получал симптоматическое лечение у отоларинголога по месту жительства, без эффекта. В связи с постепенным ростом образования в декабре 2016 г. обратился к хирургу, который в рамках обследования пунктировал образование. Однако при цитологическом исследовании признаков злокачественности выявлено не было. В январе 2017 г. пациент самостоятельно обратился в Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена.

В беседе пациент предъявлял жалобы на рост образования на шее справа, выраженные боли в правых отделах ротоглотки с иррадиацией в правое ухо, а также затруднения при глотании пищи и жидкости. В анамнезе стаж курения более 30 лет. При осмотре больного выявлено опухолевое поражение правой небной миндалины смешанного типа роста с переходом на переднюю и заднюю небную дужку, корень языка, размерами 3,5 × 4,5 см (рис. 1а). Опухолевое поражение не пересекало срединную линию. В верхней трети шеи справа выявлены множественные лимфатические узлы (ЛУ) размерами ≤ 2,5 см, плотные, ограниченно подвижные, слабо болезненные при пальпации. На шее слева очаговой патологии не обнаружено.

При ультразвуковом исследовании справа в подчелюстной области, а также по ходу сосудистого пучка до уровня средней трети шеи визуализирована цепочка измененных ЛУ (I–III групп) размерами ≤ 2,5 см. При цитологическом исследовании пунктата этих ЛУ верифицирован метастаз плоскоклеточного рака. Признаков выхода процесса за пределы капсулы ЛУ не выявлено. Имелись признаки гиперплазии ЛУ также в верхней трети шеи слева.

По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ): картина объемного образования в области правой заднебоковой стенки глотки размерами до 3,3 × 4,0 × 4,8 см с инвазией корня языка справа, интимным прилеганием к кортикальному слою внутренней поверхности тела нижней челюсти и медиальной крыловидной мышце, а также множественных метастатически измененных ЛУ в подчелюстной области и верхней трети шеи справа (рис. 1б).

При гистологическом исследовании биоптата опухоли правой небной миндалины выявлен плоскоклеточный неороговевающий рак. Иммуногистохимическое исследование показало отсутствие экспрессии белка p16 в клетках опухоли.

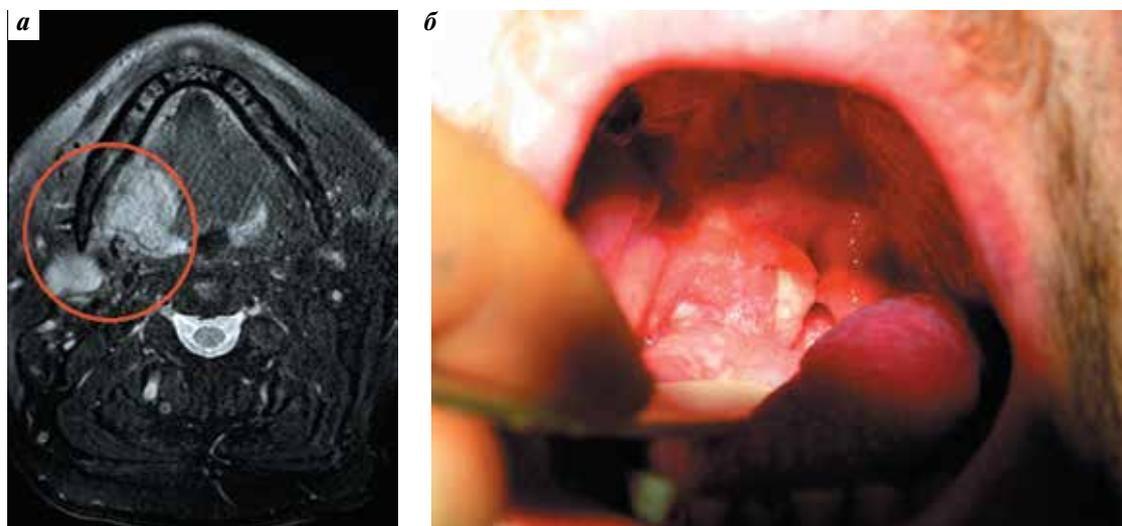


Рис. 1. Пациент К. с плоскоклеточным раком ротоглотки (сТ3N2bM0). Распространение опухолевого процесса до начала лечения: а – клиническая картина; б – магнитно-резонансная томография, горизонтальная проекция
Fig. 1. Patient K. with oropharyngeal squamous cell carcinoma (сТ3N2bM0). Tumor spread before treatment initiation: а – clinical manifestations; б – horizontal magnetic resonance image

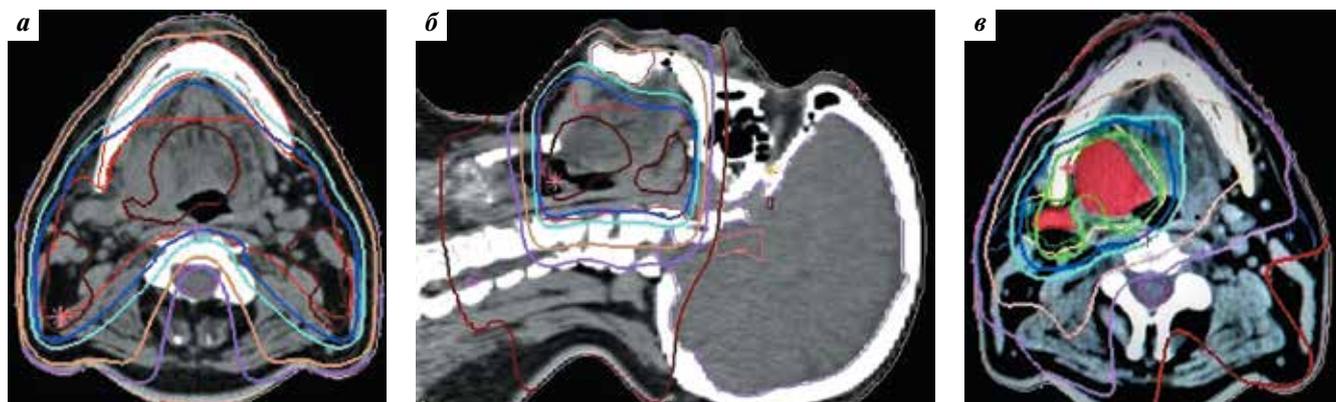


Рис. 2. Дозное распределение при лучевом терапевтическом воздействии на локорегионарную область ротоглотки, включая заглоточные лимфатические узлы и коллекторы шеи I–V групп с обеих сторон: а, б – планируемый объем мишени низкого риска (при суммарной терапевтической дозе 50 Гр) в горизонтальной (а) и сагитальной (б) проекциях; в – планируемый объем мишени высокого риска (при суммарной терапевтической дозе 68 Гр) в горизонтальной проекции
Fig. 2. Dose distribution in radiotherapy for the locoregional area of the oropharynx, including the retropharyngeal lymph nodes and lymphatic collecting vessels of the neck (group I–V, both sides): а, б – planning target volume, low risk (with a total dose of 50 Gy) in horizontal (а) and sagittal (б) projections; в – planning target volume, high risk (with a total dose of 68 Gy) in horizontal projection

На основании результатов исследований диагностирован рак ротоглотки IVA стадии (сТ3N2bM0).

Тактика лечения обсуждена на междисциплинарном консилиуме с участием радиолога, хирурга и химиотерапевта, рекомендовано проведение одновременной ХЛТ.

С 27.02.2017 по 05.05.2017 пациент прошел курс одновременной ХЛТ. Суммарная очаговая доза облучения составила 68 Гр (рис. 2). Пациент принимал цисплатин 1 раз в 3 нед, суммарная доза 450 мг. В процессе терапии развивалась выраженная лучевая реакция в виде мукозита III степени по шкале RTOG, что потребовало незапланированного перерыва в лечении на 19 сут.

При осмотре через 2 нед после окончания ХЛТ клинические признаки опухоли в области правой миндалины отсутствовали (рис. 3а). Сохранялись единичные увеличенные подвижные безболезненные ЛУ на шее справа диаметром $\leq 1,5$ см. При МРТ от 14.07.17 подтверждена резорбция первичной опухоли (рис. 3б). На шее с обеих сторон сохранялись увеличенные ЛУ (в верхней трети шеи справа на уровне бифуркации внутренней сонной артерии (ВСА) увеличенный ЛУ размерами 15×13 мм (ранее 27×24 мм), в средней трети шеи по ходу ВСА ЛУ размерами 10×11 мм (ранее 21×21 мм), в верхней трети шеи слева по ходу ВСА увеличенный ЛУ размерами 8×15 мм (ранее 14×18 мм)).

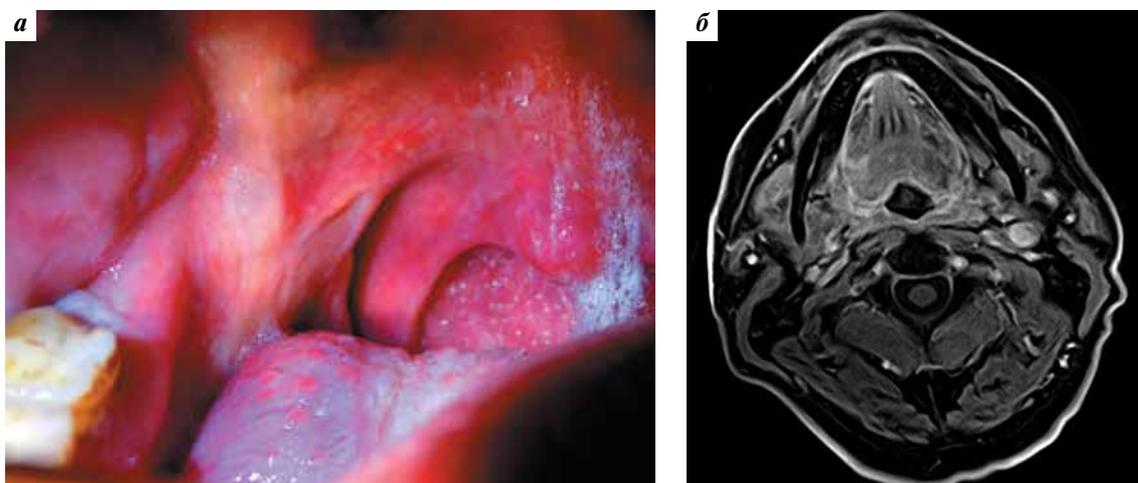


Рис. 3. Полная резорбция первичной опухоли на фоне химиолучевой терапии: а — клиническая картина; б — магнитно-резонансная томография, горизонтальная проекция

Fig. 3. Patient K. Complete resorption of the primary tumor in response to chemotherapy: a — clinical manifestations; б — horizontal magnetic resonance image



Рис. 4. Магнитно-резонансная томография пациента К. (октябрь 2017 г.) в горизонтальной (а) и фронтальной (б, в) плоскостях. Продолжающийся рост опухоли в области корня языка справа, метастазы в лимфатических узлах шеи слева

Fig. 4. Horizontal (a) and frontal (б, в) magnetic resonance images of patient K. (October 2017). Continuing tumor growth in the area of the tongue root, lymph node metastases in the left side of the neck

Через 3 мес после завершения курса ХЛТ (09.08.2017) согласно решению консилиума в плановом порядке выполнена радикальная модифицированная лимфаденэктомия на шее справа с удалением клетчатки шеи I–V уровней.

При гистологическом исследовании в 3 из 27 удаленных ЛУ обнаружены метастазы плоскоклеточного низкодифференцированного рака с участками фиброза, признаками лечебного патоморфоза II степени, с инвазией в капсулу ЛУ и выходом в подлежащую жировую клетчатку. При цитологическом исследовании соскоба из области первичной опухоли и пунктата ЛУ шеи слева выявлены соответственно клетки плоского эпителия и признаки гиперплазии. По решению консилиума рекомендовано динамическое наблюдение и контрольное обследование через 2 мес.

При контрольном обследовании в октябре 2017 г. гистологически подтвержден продолжающийся рост

опухоли в области корня языка справа и наличие метастазов в ЛУ шеи слева (урT4aN2cM0). При МРТ обнаружено объемное образование правой половины языка и мягких тканей подъязычной области справа размерами 12 × 20 мм, метастатически измененные ЛУ в верхней трети шеи слева (рис. 4).

Согласно решению консилиума 28.11.2017 выполнена резекция нижней челюсти, языка, мягких тканей дна полости рта, ротоглотки справа с формированием орофарингостомы, расширенная радикальная лимфаденэктомия на шее слева с удалением клетчатки шеи I–V уровней, пластика перемещенным кожно-мышечным пекторальным аутотрансплантатом справа, сформирована трахеостомия (рис. 5).

По данным гистологического исследования, опухоль представляет собой плоскоклеточный рак со слабой склонностью к ороговению, массивными очагами некроза,

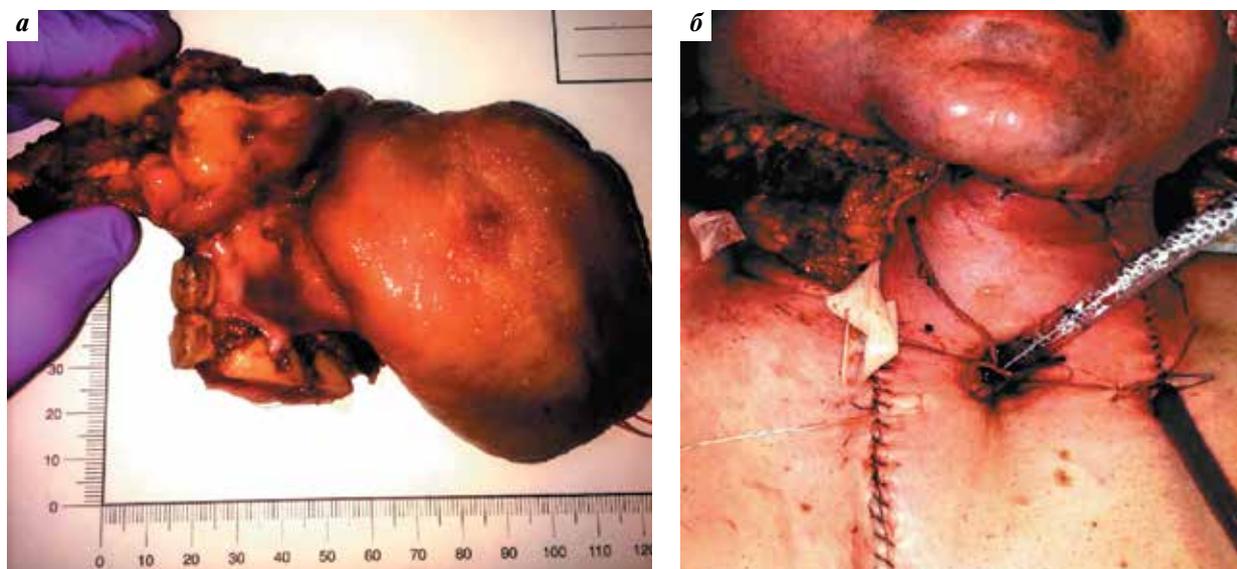


Рис. 5. Орофациальная резекция: а – макропрепарат; б – закрытие дефекта перемещенным кожно-мышечным пекторальным аутопересадкой

Fig. 5. Orofacial resection: a – gross specimen; б – closure of the defect with an autologous pectoral musculocutaneous flap

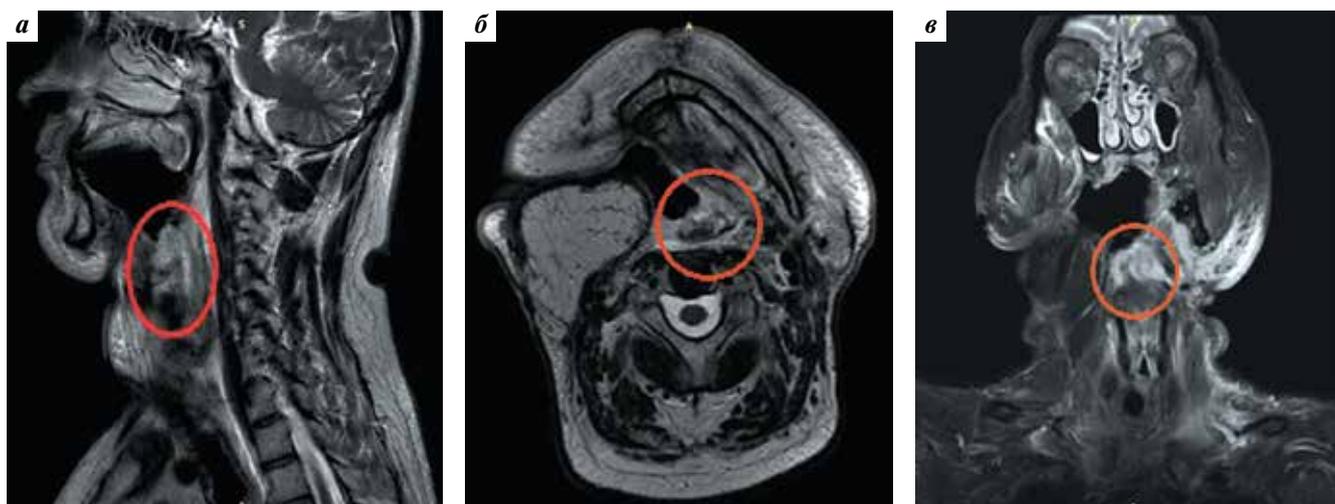


Рис. 6. Магнитно-резонансная томография пациента К. (март 2018 г.) в сагиттальной (а), горизонтальной (б) и фронтальной (в) плоскостях. Продолжающийся рост опухоли в области надгортанника и дна полости рта

Fig. 6. Sagittal (a), horizontal (б), and frontal (в) magnetic resonance images of patient K. (March 2018). Continuing tumor growth in the area of the epiglottis and floor of the oral cavity

изъязвлением, опухолевыми эмболами в лимфоваскулярных щелях. Лечебный патоморфоз II степени. Опухоль инфильтрирует слизистую оболочку языка с врастанием в собственные мышцы языка, мышцы дна полости рта, распространяется на слизистую оболочку альвеолярного отростка и ротоглотки. Края резекции без признаков опухолевого роста. В 1 из 10 исследованных ЛУ III группы – метастаз плоскоклеточного рака со слабой склонностью к ороговению, массивными очагами некроза, тотальным замещением лимфоидной ткани и выходом за пределы капсулы ЛУ, лечебный патоморфоз II степени. По решению консилиума рекомендовано динамическое наблюдение и контрольное обследование через 2 мес.

При контрольном обследовании в марте 2018 г. выявлен продолжающийся рост опухоли в области надгортанника и дна полости рта. При МРТ от 13.03.2017 в проекции дна полости рта слева от средней линии визуализирована зона (размерами 15 × 21 мм в аксиальной плоскости) с неравномерно утолщенными (≤5 мм) стенками (рис. 6).

При гистологическом исследовании биоптата образования в области основания надгортанника выявлен умеренно-дифференцированный плоскоклеточный рак.

По решению консилиума 27.03.2018 выполнена ларингэктомия с резекцией ротоглотки и пластическим формированием концевой трахеостомы (рис. 7).

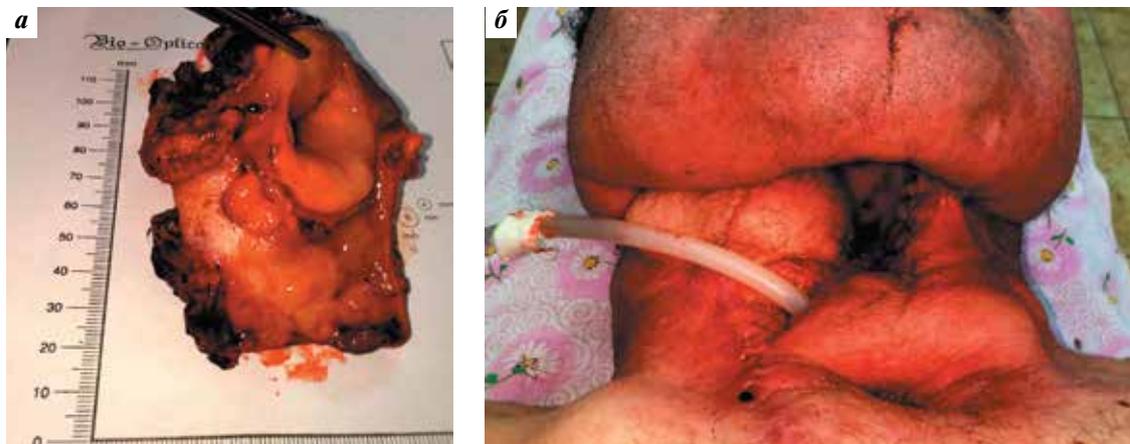


Рис. 7. Ларингэктомия с резекцией ротоглотки и пластическим формированием концевой трахеостомы: а – макропрепарат; б – внешний вид пациента на 15-е сутки после операции

Fig. 7. Laryngectomy with oropharyngeal resection and end tracheostomy: a – gross specimen; b – patient's appearance 15 days postoperatively

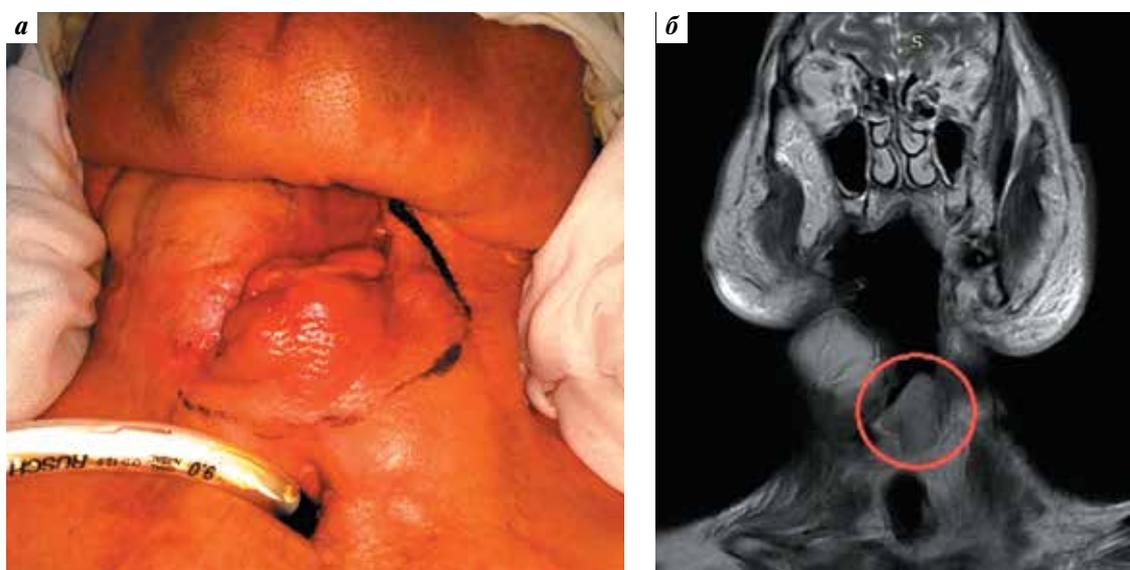


Рис. 8. Пациент К. Продолжающийся рост опухоли в области мягких тканей передней поверхности шеи: а – внешний вид; б – магнитно-резонансная томография, фронтальная проекция

Fig. 8. Patient K. Continuing tumor growth in the soft tissues of the anterior neck: a – appearance; b – frontal magnetic resonance image

По данным гистологического исследования, опухоль представляет собой плоскоклеточный рак, инфильтрирует слизистую оболочку ротоглотки, язычную поверхность надгортанника, врастает в скелетные мышцы корня языка, подрастает к надгортанному хрящу, имеются очаги эндолимфатической инвазии. Края резекции без признаков опухолевого роста. По решению консилиума рекомендовано динамическое наблюдение и контрольное обследование через 2 мес.

При контрольном обследовании в июле 2018 г. гистологически подтвержден продолжающийся рост опухоли в области мягких тканей передней поверхности шеи (рис. 8). По данным гистологического исследования биоптата образования мягких тканей шеи выявлен выраженный инфильтративный рост плоскоклеточного рака.

По решению консилиума 20.08.2018 выполнено иссечение опухоли мягких тканей шеи с реконструктивно-пластическим компонентом.

По данным гистологического исследования, опухоль представляет собой плоскоклеточный рак с изъязвлением поверхности кожи, слизистой оболочки, стомы, врастанием в подлежащие мягкие ткани. Края резекции без признаков опухолевого роста. По решению консилиума рекомендовано динамическое наблюдение и контрольное обследование через 2 мес.

При контрольном обследовании в октябре 2018 г. выявлено дальнейшее прогрессирование заболевания в виде множественного метастатического поражения обоих легких. По решению консилиума проведена иммунотерапия.

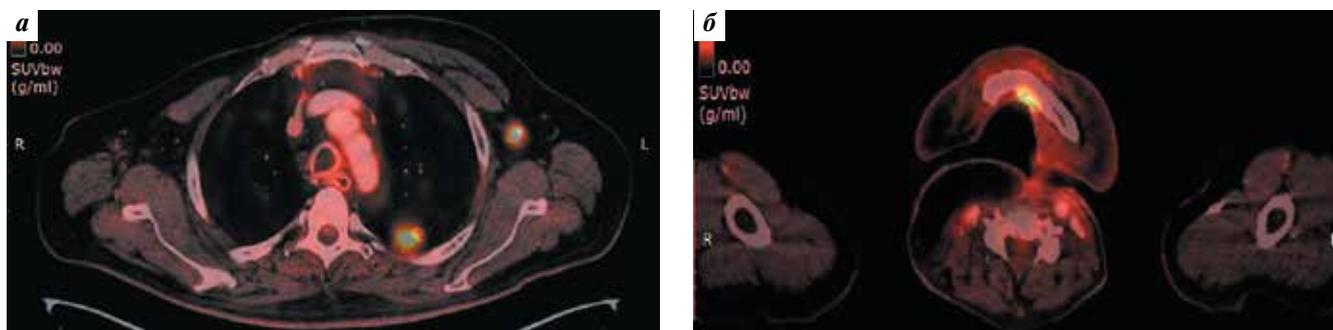


Рис. 9. Пациент К. Позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией. Очаги патологической метаболической активности: а – в области нижней челюсти; б – в легких, лимфатических узлах средостения, подмышечных лимфатических узлах слева
Fig. 9. Patient K. Positron emission tomography/computed tomography scan. Foci of pathological metabolic activity: a – in the mandibular area; б – in the lungs, mediastinal lymph nodes, and left axillary lymph nodes



Рис. 10. Пациент К. Продолжающийся рост опухоли (март 2019 г.): а – в области альвеолярного отростка нижней челюсти слева; б – в мягких тканях послеоперационной области переднего отдела шеи
Fig. 10. Patient K. Continuing tumor growth (March 2019): a – in the area of the alveolar process of the mandible (left side); б – in the soft tissues of the post-operative area (anterior neck)

В рамках контрольного обследования (позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (04.03.2019)) получены данные, свидетельствующие о наличии очагов ткани с патологической метаболической активностью неопластического характера в области альвеолярного отростка нижней челюсти слева, в мягких тканях шеи, во множественных образованиях легких с обеих сторон, в подмышечных ЛУ слева, в ЛУ средостения (рис. 9).

При клиническом осмотре также обнаружен продолжающийся рост опухоли в области альвеолярного отростка нижней челюсти слева и мягких тканях шеи (рис. 10).

С учетом клинической ситуации, в том числе характера течения заболевания и объема проведенного лечения, молодого возраста и удовлетворительного состояния пациента, решено продолжить иммунотерапию и повторить контрольное обследование. В настоящее время пациент получает вышеуказанную терапию.

Заключение

Существующие в настоящее время подходы к лечению больных раком ротоглотки нуждаются в существенном пересмотре. Стандарты лечения, предписывающие применение лучевой терапии либо одновременной ХЛТ в качестве основного метода, представляются полностью оправданными, если опираться на сводные статистические данные об эффективности и переносимости противоопухолевой терапии. Однако при дифференцированном анализе успешным оказывается консервативное лечение в основном ВПЧ-ассоциированного рака ротоглотки. Это позволяет усомниться в обоснованности существующих подходов к ведению пациентов с орофарингеальным раком.

При специальном рассмотрении результатов облучения пациентов с ВПЧ-отрицательным орофарингеальным раком возникают сомнения в оптимальности существующих стандартов лечения. Причем обсуждения требует как общая тактика ведения больных

(с переоценкой роли хирургического и химиотерапевтического компонентов лечения), так и рекомендованная стандартами схема ХЛТ. В частности, учитывая склонность первичной опухоли к быстрому возобновлению роста и появлению регионарных метастазов у этой категории больных, следует поставить вопрос о целесообразности выполнения планового оперативного вмешательства вне зависимости от клинического эффекта лучевой терапии или на 1-м этапе (с последующим адъювантным лечением). С другой стороны, возможно, оправданным будет проведение после ХЛТ в плановом порядке адъювантной лекарственной терапии.

Ввиду агрессивного течения ВПЧ-отрицательного рака ротоглотки следует обсудить возможность сокра-

щения сроков наблюдения после ХЛТ, без ожидания отдаленных эффектов облучения. При оценке результатов ХЛТ создается впечатление о недостаточности противоопухолевого эффекта и необходимости интенсификации терапии путем увеличения доз ионизирующего излучения и/или приема лекарственных препаратов по альтернативным схемам.

Таким образом, пациенты с ВПЧ-отрицательным орофарингеальным раком составляют особую группу больных с неблагоприятным прогнозом, нуждающуюся в оптимизации алгоритма лечения, применении наиболее современных и, возможно, более агрессивных методов консервативного и хирургического лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136(5):E359–86. DOI: 10.1002/ijc.29210.
2. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68(6): 394–424. DOI: 10.3322/caac.21492.
3. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2018. 250 с. Доступно по: http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2017.pdf. [Malignant tumors in Russia in 2017(morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertzena, 2018. 250 p. (In Russ.)]. Available at: http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2017.pdf.
4. Applebaum K.M., Furniss C.S., Zeka A. et al. Lack of association of alcohol and tobacco with HPV16-associated head and neck cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007;99(23): 1801–10. DOI: 10.1093/jnci/djm233.
5. Tsai S.C., Huang J.Y., Lin C. et al. The association between human papillomavirus infection and head and neck cancer. *Medicine (Baltimore)* 2019;98(7):e14436. DOI: 10.1097/MD.00000000000014436.
6. Farsi N.J., Rousseau M.C., Schlecht N. et al. Aetiological heterogeneity of head and neck squamous cell carcinomas: the role of human papillomavirus infections, smoking, and alcohol. *Carcinogenesis* 2017;38(12):1188–95. DOI: 10.1093/carcin/bgx106.
7. AJCC cancer staging manual. Ed. by M.B. Amin, S. Edge, F. Greene et al. 8th edn. Springer International Publishing, 2017. 1032 p.
8. Albers A.E., Qian X., Kaufmann A.M., Coords A. Meta analysis: HPV and p16 pattern determines survival in patients with HNSCC and identifies potential new biologic subtype. *Sci Rep* 2017;7(1):16715. DOI: 10.1038/s41598-017-16918-w.
9. Стукань А.И., Мурашко Р.А., Бодня В.Н. и др. Возможности терапии плоскоклеточного рака головы и шеи в зависимости от молекулярных особенностей опухоли (обзор литературы). *Опухоли головы и шеи* 2017;7(3):66–73. [Stukan A.I., Murashko R.A., Bodnya V.N. et al. Treatment of head and neck squamous cell carcinoma according on the specific molecular features of the tumor (a literature review). *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2017;7(3):66–73. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2222-1468-2017-7-3-66-73.
10. De Carvalho A.C., Melendes M.E., da Silva Sabato C. et al. Clinical and molecular characterization of surgically treated oropharynx squamous cell carcinoma samples. *Pathol Oncol Res* 2018 Aug 11. DOI: 10.1007/s12253-018-0462-0.
11. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive genomic characterization of head and neck squamous cell carcinomas. *Nature* 2015;517(7536):576–82. DOI: 10.1038/nature14129.
12. Bergamaschi D., Gasco M., Hiller L. et al. p53 polymorphism influences response in cancer chemotherapy via modulation of p73-dependent apoptosis. *Cancer Cell* 2003;3(4):387–402. DOI: 10.1016/S1535-6108(03)00079-5.
13. Gillison M.L., Trotti A.M., Harris J. et al. Radiotherapy plus cetuximab or cisplatin in human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (NRG Oncology RTOG 1016): a randomised, multicentre, non-inferiority trial. *Lancet* 2019;393(10166):40–50. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32779-X.
14. Posner M.R., Lorch J.H., Goloubeva O. et al. Survival and human papillomavirus in oropharynx cancer in TAX 324: a subset analysis from an international phase III trial. *Ann Oncol* 2011;22(5):1071–7. DOI: 10.1093/annonc/mdr006.
15. Radiation Therapy Oncology Group. TRYHARD: Radiation therapy plus cisplatin with or without lapatinib in treating patients with head and neck cancer. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01711658>.
16. Harrington K., Temam S., Mehanna H. et al. Postoperative adjuvant lapatinib and concurrent chemoradiotherapy followed by maintenance lapatinib monotherapy in high-risk patients with resected squamous cell carcinoma of the head and neck: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Oncol* 2015;33(35):4202–9. DOI: 10.1200/JCO.2015.61.4370.
17. Fedotenko S.P. Salvage surgery after radical radiotherapy for oral cancer. *Otorinolaryngologie a Foniatrie* 2006; 55(3rd IFHNS World Congress):112.
18. Жарков О.А., Федотенко С.П., Алиева С.Б. Хирургическое лечение больных раком слизистой оболочки полости рта после ранее проведенной лучевой терапии. *Сибирский онкологический журнал* 2010; (3):64–5. [Zharkov O.A., Fedotenko S.P., Alieva S.B. Surgical treatment of patients with cancer of the mucous membrane of the oral cavity after previously performed radiotherapy. *Sibirskiy onkologicheskiy zhurnal = Siberian Journal of Oncology* 2010;(3):64–5. (In Russ.)].

Вклад авторов

А.Р. Геворков: проведение лечения, обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи;

А.В. Бойко: анализ полученных данных, написание текста статьи;

А.П. Поляков: проведение лечения, анализ полученных данных;

Л.В. Болотина: проведение лечения, анализ полученных данных;

Н.Н. Волченко: получение данных для анализа, анализ полученных данных;

И.В. Ребрикова: проведение лечения, получение данных для анализа;

А.М. Лемешко: проведение лечения, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;

С.В. Шашков: проведение лечения, получение данных для анализа.

Authors' contributions

A.R. Gevorkov: treatment, reviewing of publications of the article's theme, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing;

A.V. Boyko: analysis of the obtained data, article writing;

A.P. Polyakov: treatment, analysis of the obtained data;

L.V. Bolotina: treatment, analysis of the obtained data;

N.N. Volchenko: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;

I.V. Rebrikova: treatment, obtaining data for analysis;

A.M. Lemeshko: treatment, obtaining data for analysis, reviewing of publications of the article's theme, article writing;

S.V. Shashkov: treatment, obtaining data for analysis.

ORCID авторов/ORCID of authors

А.Р. Геворков/A.R. Gevorkov: <https://orcid.org/0000-0002-9181-7811>

А.В. Бойко/A.V. Boyko: <https://orcid.org/0000-0003-1766-0059>

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

Л.В. Болотина/L.V. Bolotina: <https://orcid.org/0000-0003-4879-2687>

Н.Н. Волченко/N.N. Volchenko: <https://orcid.org/0000-0002-4873-4455>

И.В. Ребрикова/I.V. Rebrikova: <https://orcid.org/0000-0002-7854-9824>

А.М. Лемешко/A.M. Lemeshko: <https://orcid.org/0000-0003-1101-1402>

С.В. Шашков/S.V. Shashkov: <https://orcid.org/0000-0002-1683-0434>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

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

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

Статья поступила: 19.03.2019. **Принята к публикации:** 08.05.2019.

Article received: 19.03.2019. **Accepted for publication:** 08.05.2019.

Возможности однофотонной эмиссионной томографии в диагностике костных метастазов при диссеминированной медуллярной карциноме щитовидной железы (клиническое наблюдение)

Е.Е. Станякина, И.С. Романов, А.С. Крылов, А.Д. Рыжков, К.Д. Ильяев, А.Б. Блудов, С.М. Каспшик
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478 Москва, Каширское ш., 24

Контакты: Александр Сергеевич Крылов krilovas@rambler.ru

Цель исследования – на клиническом примере продемонстрировать возможности однофотонной эмиссионной томографии (ОФЭКТ), совмещенной с рентгеновской компьютерной томографией (КТ), в выявлении латентных метастазов в костях с учетом динамики базального сывороточного уровня кальцитонина.

Материалы и методы. Пациентка С., 60 лет, обратилась в Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина за консультацией по поводу множественных метастазов в легких из невыявленного первичного очага.

Результаты. По результатам определения базального сывороточного уровня кальцитонина, данным иммуногистохимического исследования и тонкоигольной аспирационной биопсии узлового образования правой доли щитовидной железы был поставлен диагноз медуллярного рака. При КТ обнаружены множественные метастазы в обоих легких. Проведена тиреоидэктомия с центральной лимфодиссекцией, фасциально-фулярное иссечение клетчатки шеи с 2 сторон. После операции базальный уровень кальцитонина повышался на протяжении 4 мес динамического наблюдения за пациенткой. При контрольной КТ легких с контрастированием выявлен рост имевшихся метастазов и появление множественных новых. Выполнена планарная остеосцинтиграфия, обнаружены очаги повышенного накопления радиофармпрепарата в области VII левого ребра и наружного отдела крыла левой подвздошной кости, в костях свода черепа слева, в позвонках С₇, Th₆, Th₉, Th₁₂, костях свода правой стопы. С целью дообследования проведена ОФЭКТ/КТ от основания черепа до тазобедренных суставов, которая выявила метастазы в телах позвонков Th₉, Th₁₂ и левой подвздошной кости, подозрение на метастатическое поражение VII левого ребра. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) подтверждено метастатическое поражение тел позвонков Th₉, Th₁₂, L₃ и крыла левой подвздошной кости.

Заключение. В описанном примере ОФЭКТ/КТ позволила безошибочно выявить метастатическое поражение позвонков Th₉, Th₁₂ при неоднозначной скintiграфической картине, а МРТ – дополнительно поражение позвонка L₃. Изменения в VII левом ребре не удалось верифицировать ни с помощью КТ, ни с помощью МРТ, хотя эти изменения могут быть формирующимся метастазом. Очевидно, что хотя широкое привлечение лучевых методов не гарантирует полную идентификацию всех патологических очагов, однако оценка распространенности патологического процесса при этом проводится успешно. Принципиально важно контролировать уровень кальцитонина у таких пациентов, так как именно его стремительный рост позволил заподозрить развитие дополнительных отдаленных метастазов.

Ключевые слова: медуллярный рак щитовидной железы, кальцитонин, костные метастазы, однофотонная эмиссионная компьютерная томография

Для цитирования: Станякина Е.Е., Романов И.С., Крылов А.С. и др. Возможности однофотонной эмиссионной томографии в диагностике костных метастазов при диссеминированной медуллярной карциноме щитовидной железы (клиническое наблюдение). Опухоли головы и шеи 2019;9(2):81–7.

DOI: 10.17650/2222-1468-2019-9-2-81-87

Possibilities of single photon emission tomography in the diagnosis of bone metastases in patients with disseminated medullary thyroid carcinoma (case report)

E.E. Stanyakina, I.S. Romanov, A.S. Krylov, A.D. Ryzhkov, K.D. Ilkaev, A.B. Bludov, S.M. Kaspshik
N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia;
24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

The study objective: using a clinical example to demonstrate possibilities of single photon emission computerized tomography (SPECT) in combination with computed tomography (CT) in identifying latent bone metastases, taking into account the dynamics growth of serum basal calcitonin.

Materials and methods. Patient S., 60 years old, visited N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology for consultation on multiple lung metastases of cancer of unknown primary.

Results. Taking into account basal calcitonin level, immunohistochemistry, ultrasound investigation and fine-needle aspiration biopsy of the node in the right thyroid lobe a diagnose of medullary thyroid cancer was made. CT revealed multiple metastases in both lungs. Specialists

performed thyroidectomy with central lymphadenectomy and facial neck dissection on both sides. During next four months basal calcitonin level increased twice. Control contrast CT lung screening showed the growth of previously identified metastases and the appearance of multiple new ones. Bone scan showed focuses of increased radio-pharmaceutical accumulation in the area of 7th left rib, left iliac wing, in the left bones of cranial vault, in C₇, Th₆, Th₉, Th₁₂ vertebrae and right foot bones. Additional examination using SPECT/CT (from the skull base to the hip joints) revealed metastases in corpuses of Th₉, Th₁₂ vertebrae and the left iliac wing, and suspicion for metastasis in 7th left rib. Magnetic resonance imaging (MRI) confirmed metastasis in Th₉, Th₁₂, L₃ vertebral bodies and in the left iliac wing.

Conclusion. Conclusion. In this clinical example, SPECT/CT allowed to correctly detect metastases in both Th₉ and Th₁₂ vertebrae while bone scan was questionable, and MRI showed an additional damage of L₃ vertebra. Changes in the 7th left rib could not be verified using CT, although this changes may be an emerging metastasis. Obviously, extensive use of radiation methods does not guarantee complete identification of all pathological focuses, it therefore allows assessing the prevalence of the pathological process. It is crucially important to control calcitonin level in these patients, since its rapid growth allowed suspecting additional distant metastases.

Key words: medullary thyroid carcinoma, calcitonin, bone metastases, single photon emission computed tomography

For citation: Stanyakina E.E., Romanov I.S., Krylov A.S. et al. Possibilities of single photon emission tomography in the diagnosis of bone metastases in patients with disseminated medullary thyroid carcinoma (case report). *Opukhohi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2019;9(2):81–7.

Введение

Медулярная карцинома происходит из парафолликулярных С-клеток щитовидной железы. Она составляет от 2 до 5 % всех случаев рака щитовидной железы [1]. Различают спорадическую и наследственную формы заболевания. Последняя чаще встречается как компонент синдрома множественных эндокринных неоплазий типов ПА и ПВ, но существует и наследственная форма медулярного рака, которая не связана с данным синдромом [1].

При выявлении заболевания на стадии, когда опухоль не выходит за пределы органа, своевременное и адекватное хирургическое лечение имеет хороший прогноз. Основная причина смерти пациентов – отдаленные метастазы, поражающие одновременно многие органы. Раннее выявление отдаленных метастазов медулярного рака щитовидной железы определяет дальнейшее течение заболевания. При отдаленных метастазах в костях, печени, легких 10-летняя выживаемость составляет 40 %.

В данной статье на клиническом примере продемонстрированы возможности однофотонной эмиссионной томографии (ОФЭКТ), совмещенной с рентгеновской компьютерной томографией (КТ), в выявлении латентных отдаленных метастазов медулярной карциномы щитовидной железы.

Клиническое наблюдение

Пациентка С., 60 лет, обратилась в Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина за консультацией по поводу множественных метастазов в легких из невыявленного первичного очага. В анамнезе узловой зоб. Курит более 30 лет.

Из анамнеза: в марте 2018 г. при плановом обследовании после перенесенной ОРВИ пациентка была направлена на флюорографию, при которой заподозрены изменения в легких, а затем в туберкулезный диспансер, где заподозрены метастазы в легких из невыявленного пер-

вичного очага. Обратилась к онкологу по месту жительства. При дообследовании метастазов в других органах не выявлено. Уровень опухолевых маркеров СА125, СА15-3, СА19-9 был в пределах нормальных значений, однако содержание раково-эмбрионального антигена (РЭА) составило 24,19 нг/мл (в норме у курящих <10 нг/мл). Базальный уровень кальцитонина и других гормонов щитовидной железы на данном этапе не определяли. В клинической больнице г. Москвы выполнена прецизионная резекция образования нижней доли левого легкого. Гистологическое заключение: нейроэндокринная карцинома, смешанно-клеточный вариант (G₃, Ki-67 – 36 %).

Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследований. При повторном изучении готовых микропрепаратов в ткани легкого выявлено очаговое разрастание карциноидной опухоли с единичными очагами некроза. Морфологическая картина и характер экспрессии маркеров соответствуют атипичному карциноиду. Дополнительно проведено иммуногистохимическое исследование лекарственной чувствительности опухоли с использованием антител к рецепторам соматостатина 2-го и 5-го типов. Во всех опухолевых клетках наблюдалась явная интенсивная мембранная реакция с антителами к рецепторам соматостатина 5-го типа. Реакция с антителами к рецепторам соматостатина 2-го типа отрицательная. Выполнено также иммуногистохимическое исследование опухоли нейроэндокринного генеза с использованием антител к PAX8, кальцитонину. Установлено, что опухолевые клетки продуцируют кальцитонин, PAX8. Заключение: морфоиммунофенотип опухоли может соответствовать медулярному раку щитовидной железы.

Результаты ультразвукового исследования. Щитовидная железа незначительно увеличена, определяются узлы гипо- и гиперэхогенной структуры размером слева до 0,7 см, справа до 1,3 см. В нижней трети правой доли железы наблюдается гипозоногенное солидное образование размерами 1,9 × 1,5 × 1,6 см с нечетким контуром

и кальцинатами в структуре. Образование имеет признаки опухоли. Слева в области шеи обнаружены патологически измененные лимфатические узлы (ЛУ): в средней трети — размерами $2,4 \times 1,4$ см, в нижней трети — размерами $1,7 \times 1,3$ см. Справа в средней трети шеи обнаружен 1 ЛУ размерами $0,7 \times 0,4$ см.

Проведена тонкоигольная аспирационная биопсия узлового образования правой доли щитовидной железы. Результат цитологического исследования: медуллярный рак.

Анализ крови: базальный уровень кальцитонина — $1702,3$ пг/мл (норма $0-10$ пг/мл), содержание тиреотропного гормона — $1,58$ мМЕ/л ($0,17-4,04$ мМЕ/л), тиреоглобулина — $18,1$ нг/мл (<70 нг/мл), антител к тиреоглобулину — $18,7$ МЕ/мл ($<29,0$ МЕ/мл). Уровень РЭА — $13,9$ нг/мл ($0-3$ нг/мл).

Проведенная КТ органов грудной полости показала наличие множественных метастазов в обоих легких.

Лечение. 29.10.2018 проведена тиреоидэктомия с центральной лимфодиссекцией, фасциально-фулярное иссечение клетчатки шеи с 2 сторон.

Гистологическое заключение: в ткани щитовидной железы выявлено разрастание злокачественной опухоли солидно-альвеолярного строения, представленной клетками со светооптическими признаками нейроэндокринной дифференцировки, с отложением эозинофильных гомогенных масс. С учетом данных клинического исследования (кальцитонин — $1702,3$ пг/мл) строение опухоли соответствует медуллярному раку щитовидной железы. В 7 из 32 ЛУ — метастазы медуллярного рака.

Диагноз при выписке: медуллярный рак щитовидной железы с метастазами в ЛУ шеи с 2 сторон и в легких. T1N1bM1. Стадия: IVc. Состояние после хирургического лечения.

Исход и результаты последующего наблюдения.

Через 2 мес после хирургического лечения базальный уровень кальцитонина увеличился в 2 раза и составил $3277,2$ пг/мл, содержание РЭА — $10,1$ нг/мл, тиреоглобулина — $0,19$ нг/мл, тиреотропного гормона — $1,43$ мМЕ/л, антител к тиреоглобулину — $17,5$ МЕ/мл (исследование от 20.12.2018).

При контрольной КТ легких с контрастированием по сравнению с предыдущим исследованием отмечено увеличение размеров ранее выявленных метастазов в обоих легких и появление множественных новых. Визуализированы множественные увеличенные ЛУ в средостении.

Ввиду отрицательной динамики по данным КТ и удвоения базального уровня кальцитонина констатируется прогрессирование заболевания и рекомендована терапия вандетанибом. Но по не зависящим от нее причинам пациентка терапию не прошла. В лаборатории по месту жительства был повторен анализ крови на содержание кальцитонина; получен результат 1520 пг/мл. Больная была отправлена повторно на дообследование в Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина, где 25.02.2019 были определены

уровни опухолевых маркеров: базальный уровень кальцитонина — 11363 пг/мл, РЭА — $21,4$ мг/мл. Пациентка стала жаловаться на боль в спине.

В связи с резким увеличением уровня кальцитонина и появлением болевого синдрома выполнена планарная остеосцинтиграфия с ^{99m}Tc -фосфотехом. На сцинтиграммах от 01.03.2019 (рис. 1) наблюдается интенсивное патологическое накопление радиофармпрепарата (РФП) в области переднего отрезка VII левого ребра и наружного отдела крыла левой подвздошной кости. Менее интенсивное накопление РФП отмечено также в костях свода черепа слева, в позвонках C_7 , Th_6 , Th_9 , Th_{12} , костях свода правой стопы.

С целью дообследования проведено гибридное исследование — ОФЭКТ-КТ от основания черепа до тазобедренных суставов (рис. 2). На совмещенных изображениях определены очаги интенсивного патологического накопления РФП в телах позвонков Th_9 и Th_{12} , переднем отрезке VII левого ребра, в наружном отделе крыла левой подвздошной кости. По данным КТ в телах позвонков Th_9 и Th_{12} и левой подвздошной кости обнаружены очаги

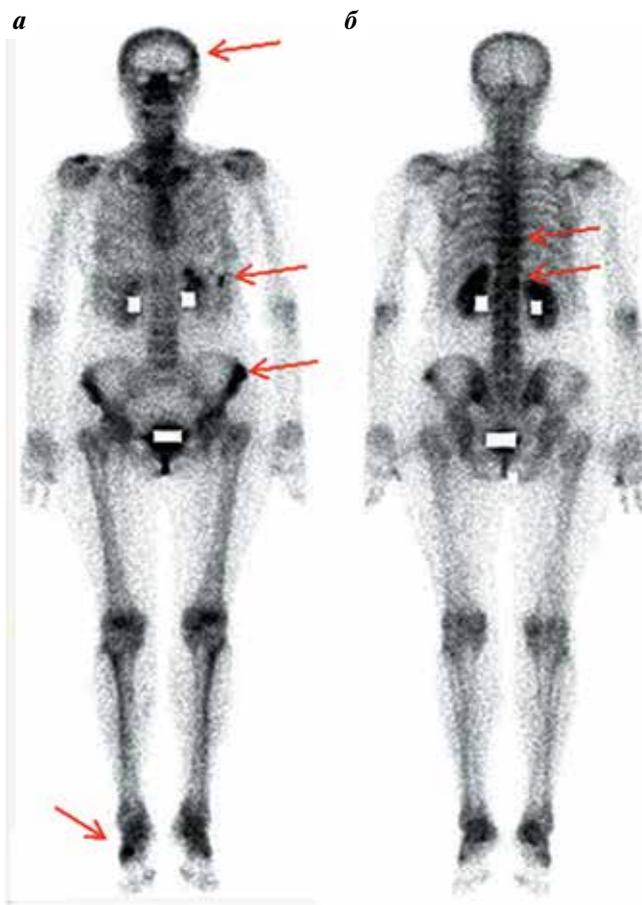


Рис. 1. Пациентка С. Остеосцинтиграфия в передней (а) и задней (б) проекциях. Стрелками указаны зоны патологического накопления радиофармпрепарата

Fig. 1. Patient С. Bone scan anterior (а), posterior (б). Arrows indicates foci of increased uptake of radiopharmaceutical

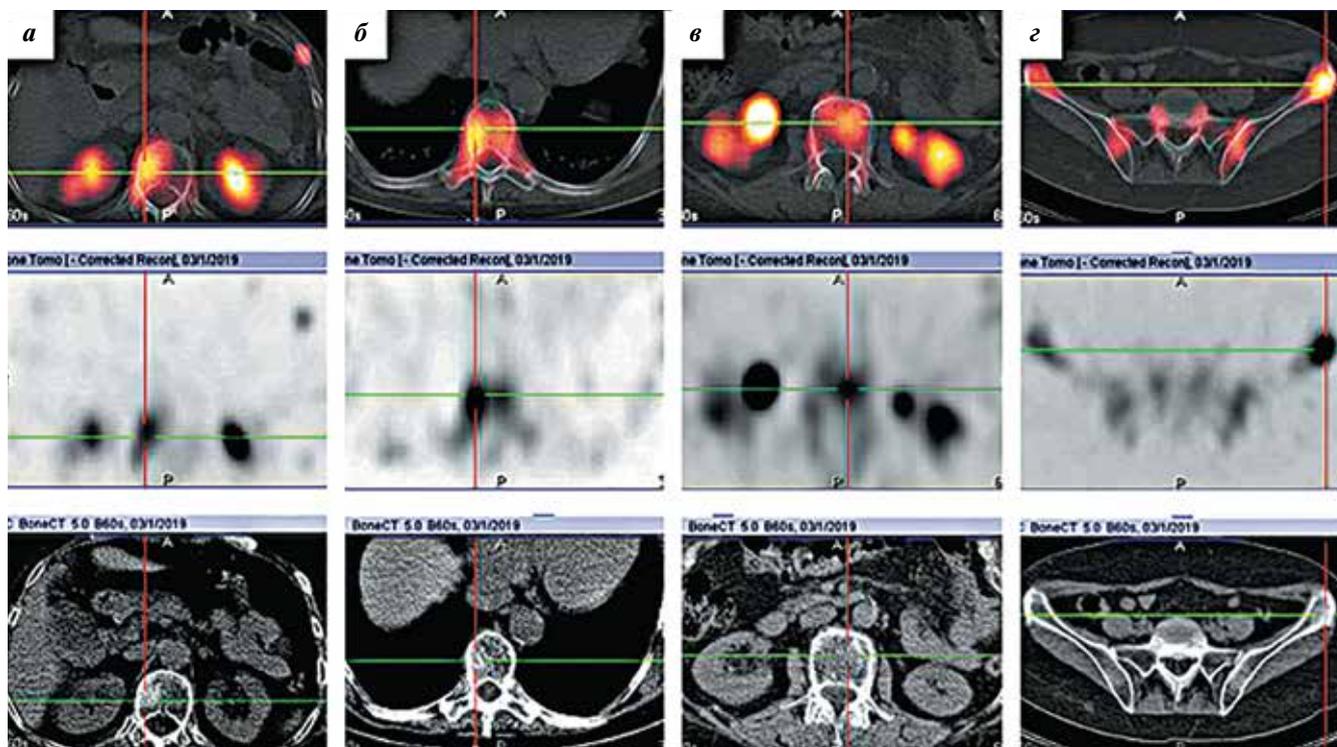


Рис. 2. Пациентка С. Компьютерная томография, совмещенная с однофотонной эмиссионной томографией. Срезы на уровне позвонка Th_{12} и 7-го левого ребра (а), позвонков Th_9 (б), L_3 (в), крыльев подвздошных костей (г)
 Fig. 2. Patient С. Computed tomography fused with single photon emission tomography; Th_{12} spine and 7th left rib (а), Th_9 (б), L_3 (в) spines, wings of iliac bones (г)

невыраженной остеобластической деструкции. В VII левом ребре отсутствуют признаки деструкции. Повышенное накопление РФП наблюдалось в позвонке C_7 и в отдельных грудных позвонках, что соответствовало дистрофическим нарушениям, выявленным при КТ. Заключение: метастазы в телах позвонков Th_9 и Th_{12} и левой подвздошной кости. Подозрение на метастатическое поражение VII левого ребра. Нельзя полностью исключить и поражение других позвонков. Для дообследования рекомендуется магнитно-резонансная томография (МРТ).

МРТ грудного и поясничного отделов позвоночника, костей таза выполнена 06.03.2019 (рис. 3). На изображениях определены метастатические очаги овальной формы в правой половине тела позвонка Th_9 , размерами $2,0 \times 1,7 \times 1,5$ см; в правой половине тела позвонка Th_{12} , размерами $2,2 \times 2,1 \times 1,9$ см. Метастатический очаг занял почти всю правую половину тела позвонка Th_{12} , рядом с ним в центральном отделе под верхней замыкательной пластиной выявлен дополнительный метастатический очаг округлой формы диаметром до 0,6 см; в правой половине тела позвонка L_3 , овальной формы размерами $1,5 \times 1,3 \times 1,2$ см. В правой половине тела позвонка Th_{10} обнаружена гемангиома овальной формы размером до 1,2 см, в правой половине тела позвонка Th_{11} — гемангиома округлой формы диаметром до 0,6 см. В гребне крыла левой подвздошной кости в области передней верхней ости определен метастатический очаг

овальной формы размерами $3,0 \times 2,9 \times 1,8$ см. В остальных исследованных областях признаков метастатического поражения не выявлено. Гемангиома размерами $1,4 \times 1,0 \times 0,8$ см наблюдалась в левой половине тела позвонка S_2 . Заключение: метастатическое поражение тел позвонков Th_9 , Th_{12} , L_3 и крыла левой подвздошной кости. Гемангиомы в телах позвонков Th_{10} , Th_{11} и S_2 .

Обсуждение

Течение спорадической формы медуллярной карциномы отличается клиническим разнообразием. Некоторые авторы отмечают, что, несмотря на раннее метастазирование карциномы в ЛУ шеи и средостения, ее злокачественный потенциал бывает невысоким у 70–80 % пациентов [2, 3]. Индолентное течение болезни также может наблюдаться у некоторых пациентов с подтвержденными метастазами в печени и легких. Однако у других пациентов медуллярная карцинома может вести себя агрессивно, и они умирают от множественных метастазов в костях, легких, печени, надпочечниках [4]. Причина такого вариабельного клинического поведения медуллярной карциномы неизвестна. Исследователи предполагают, что важная причина развития заболевания — неспособность опухолевых С-клеток достигать фенотипа полной дифференцировки, что проявляется в значительном снижении иммунореактивности кальцитонина и содержания амилоида



Рис. 3. Пациентка С. Магнитно-резонансная томография таза, аксиальные срезы в последовательностях T1 (а), T2 (б), FS (в) и сагиттальные срезы позвоночника в тех же последовательностях (з, д, е). Белыми стрелками указаны метастазы, красной — гемангиома в теле позвонка Th₁₀
Fig. 3. Patient С. Magnetic resonance imaging of pelvis, axial cuts in T1 (а), T2 (б), FS (в) sequences and sagittal cuts of the spine in the same sequence (з, д, е). White arrows — metastases, red arrows — haemangioma in corpus vertebrae of Th₁₀

в опухолевых клетках у пациентов с агрессивной медуллярной карциномой [5]. Специфический маркер медуллярного рака щитовидной железы — значительное повышение уровня кальцитонина в сыворотке крови (как базального, так и стимулированного пентагастрином или кальцием) [6, 7].

На момент установления диагноза приблизительно у половины пациентов медуллярная карцинома не выходит за пределы органа, местное распространение заболевания наблюдается в 35 % случаев, а отдаленные метастазы — в 13 % [8]. При выявлении заболевания на стадии, когда опухоль не выходит за пределы органа, своевременное хирургическое лечение увеличивает шансы пациента на благоприятный исход: 10-летняя выживаемость составляет 95,6 % [8]. Если у пациента на момент начала лечения имеются метастазы в регионарных ЛУ, то даже после адекватного хирургического лечения уровень кальцитонина нормализуется только в 10–20 % случаев и у большей части пациентов долгие годы может оставаться повышенным на фоне отсутствия признаков рецидива опухоли по данным

инструментальных исследований. У этой категории больных 10-летняя выживаемость составляет 75 % [8–11]. Отдаленные метастазы медуллярной карциномы, одновременно поражающие многие органы (печень, легкие, кости и др.), становятся основной причиной смерти пациентов. При отдаленных метастазах 10-летняя выживаемость составляет уже 40 % [8]. Базальный уровень кальцитонина у таких больных остается патологически высоким. Пациенты должны находиться под динамическим наблюдением на протяжении всей жизни, так как летальный исход возможен даже через 20 лет после первичного удаления медуллярной карциномы [12].

Применение гибридных методов визуализации помогает врачу-диагносту более точно оценить состояние органов и систем при подозрении на наличие отдаленных метастазов [13]. В нашем случае ОФЭКТ-КТ позволила безошибочно выявить метастатическое поражение позвонков Th₉ и Th₁₂ при неоднозначной скинтиграфической картине, а МРТ — дополнительное поражение тела позвонка L₃. Изменения в VII левом

ребре не удалось верифицировать ни по данным КТ, ни по данным МРТ, хотя потенциально эти изменения могут быть формирующимся метастазом. Очевидно, что даже широкое привлечение доступных диагностических лучевых методов не гарантирует полную идентификацию всех патологических очагов, однако распространенность патологического процесса они позволяют успешно определить [14]. Контрольные исследования покажут динамику патологических изменений.

Принципиально важно осуществлять мониторинг базального уровня кальцитонина у больных с диссеминированной медуллярной карциномой, так как при его увеличении и прогрессировании заболевания (возникновении отдаленных метастазов в паренхиматозных органах и костях, подтвержденном ОФЭКТ/КТ, МРТ, позитронной эмиссионной томографией) методом выбора считается назначение ингибиторов тирозинкиназы [8].

Вместе с тем научные источники сообщают и о возможности применения у пациентов с отдаленными метастазами медуллярного рака таргетной радионуклидной терапии. Описано использование иттрия (^{90}Y) и лютеция (^{177}Lu), которыми метят пептидные аналоги соматостатина, обладающие высокой аффинностью

к рецепторам соматостатина, которые продуцируются клетками как медуллярного рака, так и других высокодифференцированных нейроэндокринных опухолей [15–18]. Опубликованы данные исследований *in vitro*, в которых с помощью генетических технологий создаются условия для того, чтобы клетки медуллярной карциномы могли аккумулировать ^{131}I . Это открывает новые возможности для лечения распространенного медуллярного рака щитовидной железы [19].

Заключение

У всех пациентов с узловой патологией щитовидной железы на этапе скрининга, как и указано в национальных рекомендациях, необходимо контролировать базальный уровень кальцитонина [20, 21]. При изменении уровня кальцитонина следует провести всестороннее обследование пациента с целью своевременного выявления отдаленных метастазов. Применение гибридных методов визуализации дает пациентам шанс на более продолжительную жизнь, так как позволяет врачу-диагносту более точно оценить состояние органов и систем при подозрении на наличие отдаленных метастазов и свести к минимуму риск фатальных упущений, одно из которых описано в нашем клиническом примере.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Wells S.A. Jr, Asa S.L., Dralle H. et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2015;25(6):567–610. DOI: 10.1089/thy.2014.0335.
- Saad M.F., Ordonez N.G., Rashid R.K. et al. Medullary carcinoma of the thyroid. A study of the clinical features and prognostic factors in 161 patients. *Medicine (Baltimore)* 1984;63(6):319–42.
- Samaan N.A., Schultz P.N., Hickey R.C. Medullary thyroid carcinoma: prognosis of familial versus sporadic disease and the role of radiotherapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67(4):801–5. DOI: 10.1210/jcem-67-4-801.
- Norton J.A., Froome L.J., Farrell R.E. et al. Multiple endocrine neoplasia type IIb: the most aggressive form of medullary thyroid carcinoma. *Surg Clin North Amer* 1979;59(1):109–18.
- Nelkin B.D., de Bustros A.C., Mabry M., Baylin S.B. The molecular biology of medullary thyroid carcinoma. A model for cancer development and progression. *JAMA* 1989;261(21):3130–5.
- Газизова Д.О., Бельцевич Д.Г., Тюльпаков А.Н. и др. Прогностические критерии клинического течения и диагностики медуллярного рака щитовидной железы. *Эндокринная хирургия* 2013;7(4):4–13. [Gazizova D.O., Beltsevich D.G., Tiulpakov A.N. et al. Diagnosis of medullary thyroid cancer and prognostic factors of disease aggressiveness. *Endokrinnyaya khirurgiya = Endocrine Surgery* 2013;7(4):4–13. (In Russ.)]. DOI: 10.14341/serg201344-13.
- Papadakis G., Keramidas I., Triantafyllou E. et al. Association of basal and calcium-stimulated calcitonin levels with pathological findings after total thyroidectomy. *Anticancer Res* 2015;35(7):4251–8.
- Roman S., Lin R., Sosa J.A. Prognosis of medullary thyroid carcinoma: demographic, clinical, and pathologic predictors of survival in 1252 cases. *Cancer* 2006;107(9):2134–42. DOI: 10.1002/cncr.22244.
- Ukkat J., Gimm O., Brauckhoff M. et al. Single center experience in primary surgery for medullary thyroid carcinoma. *World J Surg* 2004;28(12):1271–4. DOI: 10.1007/s00268-004-7608-9.
- Van Heerden J.A., Grant C.S., Gharib H. et al. Long-term course of patients with persistent hypercalcitoninemia after apparent curative primary surgery for medullary thyroid carcinoma. *Ann Surg* 1990;212(4):395–400. DOI: 10.1097/0000658-199010000-00002.
- Pacini F., Fontanelli M., Fugazzola L. et al. Routine measurement of serum calcitonin in nodular thyroid diseases allows the preoperative diagnosis of unsuspected sporadic medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78(4):826–9. DOI: 10.1210/jcem.78.4.8157706.
- Cancer Medicine. Ed. by J.F. Holland, E. Frei III, R.C. Bast. 3rd edn. Philadelphia: Lea & Febiger, 1993.
- Рыжков А.Д., Крылов А.С., Ширяев С.В. и др. Преимущество комбинированной ОФЭКТ/КТ в диагностике метастазов в костях. *Медицинская радиология и радиационная безопасность* 2017; 62(5):33–9. [Ryzhkov A.D., Krylov A.S., Shiryayev S.V. et al. The advantage of a combined SPECT/CT in the diagnosis of bone metastases. *Meditinskaya radiologiya i radiatsionnaya bezopasnost' = Medical Radiology and Radiation Safety* 2017;62(5):33–9. (In Russ.)]. DOI: 10.12737/article_59f2fc0812bc46.45377149.
- Рыжков А.Д., Крылов А.С., Блудов А.Б., Ширяев С.В. Остеосцинтиграфия и ОФЭКТ/КТ в диагностике различных вариантов метастатического поражения костей. *Медицинская радиология и радиационная безопасность* 2018;63(2):41–6. [Ryzhkov A.D., Krylov A.S., Bludov A.B., Shiryayev S.V. Osteoscintigraphy and SPECT/CT in the diagnosis of various variants of bone

- metastases. Meditsinskaya radiologiya i radiatsionnaya bezopasnost' = Medical Radiology and Radiation Safety 2018;63(2):41–6. (In Russ.). DOI: 10.12737/article_5ac61fd62feba6.78437892.
15. Reubi J.C., Schaefer J.C., Waser B., Mengod G. Expression and localization of somatostatin receptor SSTR1, SSTR2, and SSTR3 messenger RNAs in primary human tumors using *in situ* hybridization. Cancer Res 1994;54(13):3455–9.
 16. Vaisman F., Rosado de Castro P.H., Lopes F.P. et al. Is there a role for peptide receptor radionuclide therapy in medullary thyroid cancer? Clin Nucl Med 2015;40(2):123–7. DOI: 10.1097/RLU.0000000000000628.
 17. Waldherr C., Schumacher T., Pless M. et al. Radioreceptor transmitted internal irradiation of non-iodophil thyroid cancer and conventionally untreatable medullary thyroid cancer using. Nucl Med Commun 2001;22(6):673–8.
 18. Salavati A., Puranik A., Kulkarni H.R. et al. Peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) of medullary and nonmedullary thyroid cancer using radiolabeled somatostatin analogues. Semin Nucl Med 2016;46(3):215–24. DOI: 10.1053/j.semnuclmed.2016.01.010.
 19. Cengic N., Baker C.H., Schütz M. et al. A novel therapeutic strategy for medullary thyroid cancer based on radioiodine therapy following tissue-specific sodium iodide symporter gene expression. J Clin Endocrinol Metab 2005;90(8):4457–64. DOI: 10.1210/jc.2004-2140.
 20. Абдулхабирова Ф.М., Бельцевич Д.Г., Ванушко В.Э. и др. Диагностика и лечение медуллярного рака щитовидной железы (проект национальных клинических рекомендаций). Эндокринная хирургия 2012;6(1):5–17. [Abdulhabirova F.M., Beltsevich D.G., Vanushko V.E. et al. Medullary thyroid cancer: management guidelines. Endokrinnaya khirurgiya = Endocrine Surgery 2012;6(1):5–17. (In Russ.)]. DOI: 10.14341/2306-3513-2012-1-5-17.
 21. Бельцевич Д.Г., Ванушко В.Э., Румянцев П.О. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению высокодифференцированного рака щитовидной железы у взрослых, 2017 год. Эндокринная хирургия 2017;11(1):6–27. [Beltsevich D.G., Vanushko V.E., Rumiantsev P.O. et al. 2017 Russian clinical practice guidelines for differentiated thyroid cancer diagnosis and treatment. Endokrinnaya khirurgiya = Endocrine Surgery 2017;11(1):6–27. (In Russ.)]. DOI: 10.14341/serg201716-27.

Вклад авторов

Е.Е. Станякина: проведение лабораторных тестов, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание и редактирование текста статьи;

И.С. Романов: проведение операции, анализ полученных данных, научное редактирование текста статьи;

А.С. Крылов: проведение скинтиграфии, анализ полученных данных, научное редактирование текста статьи;

А.Д. Рыжков: проведение скинтиграфии, анализ полученных данных, научное редактирование текста статьи;

К.Д. Илькаев: научное редактирование текста статьи;

А.Б. Блудов: проведение магнитно-резонансной томографии;

С.М. Каспшик: перевод на английский язык, научное редактирование текста статьи.

Все авторы внесли существенный вклад в поисково-аналитическую работу с первоисточниками и подготовку публикации, прочли и одобрили финальную версию статьи.

Authors' contributions

E.E. Stanyakina: carried out laboratory tests, data analysis, articles review, wrote the manuscript, commented on the manuscript;

I.S. Romanov: carried out the operation, data analysis, commented on the manuscript;

A.S. Krylov: carried out bone scan, data analysis, commented on the manuscript;

A.D. Ryzhkov: carried out bone scan, data analysis, commented on the manuscript;

K. D Ilkaev: commented on the manuscript;

A.B. Bludov: carried out magnetic resonance imaging;

S.M. Kaspshik: text translation and adaptation, commented on the manuscript.

All authors made a significant contribution to the search and analytical work with primary sources and preparation of the publication, read and approved the final version of the article.

ORCID авторов/ORCID of authors

Е.Е. Станякина/E.E. Stanyakina: <https://orcid.org/0000-0002-0949-0320>

И.С. Романов/I.S. Romanov: <https://orcid.org/0000-0002-5421-5985>

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

А.Д. Рыжков/A.D. Ryzhkov: <http://orcid.org/0000-0002-9571-801X>

К.Д. Илькаев/K.D. Ilkaev: <http://orcid.org/0000-0002-2622-5663X>

А.Б. Блудов/A.B. Bludov: <https://orcid.org/0000-0002-0970-6144>

С.М. Каспшик/S.M. Kaspshik: <http://orcid.org/0000-0002-1384-9551>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

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

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

Статья поступила: 15.04.2019. **Принята к публикации:** 29.05.2019.

Article received: 15.04.2019. **Accepted for publication:** 29.05.2019.

Удаление опухоли верхней челюсти с одномоментной установкой внутрикостных скуловых имплантатов

С.А. Епифанов^{1,2}, А.П. Поляков¹, А.В. Мордовский¹, Д.В. Дорохин², О.В. Маторин¹,
И.В. Ребрикова¹, Н.В. Верещагина²

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

²ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России;
Россия, 105203 Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70

Контакты: Александр Валентинович Мордовский alexmord@live.com

Цель исследования — описать клинический случай применения внутрикостных скуловых имплантатов для функциональной и эстетической реабилитации пациента с дефектом верхней челюсти в результате половинной ее резекции по поводу саркомы IIB стадии (сT2N0M0, G₃).

Материалы и методы. Пациент, 34 лет, обратился в Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена с жалобами на опухолевое образование верхней челюсти. При осмотре полости рта в области отсутствующих зубов 17, 18 выявлено объемное эндодифитное опухолевое образование плотной консистенции, вовлекающее альвеолярный, небный отростки верхней челюсти. При компьютерной томографии обнаружена деструкция альвеолярного отростка латеральной, медиальной, задней стенок верхнечелюстной пазухи справа, распространение опухоли в правую подвисочную, крыловидно-небную ямки, правую верхнечелюстную пазуху. Отмечена опухолевая деструкция небного отростка правой верхней челюсти. Морфологическая картина соответствовала остеогенной саркоме.

Результаты. Проведены 4 курса полихимиотерапии цисплатином и доксорубицином. После стабилизации процесса выполнена блоковая резекция фрагмента правой верхней челюсти с альвеолярным и небным отростками, участками скуловой кости, крыльев клиновидной кости справа с прилежащими мягкими тканями. Одномоментно установлены 2 скуловых имплантата для создания опоры для пластиночного протеза верхней челюсти. Для создания дополнительной точки опоры удален зуб 11 и в его лунку установлен имплантат с внешним шестигранным соединением. Позже изготовлен и установлен протез-обтуратор.

Заключение. Изготовление съемных протезов с опорой на имплантаты позволяет в короткие сроки полноценно реабилитировать пациента и вернуть ему возможность нормально жевать, глотать, говорить. Протез-обтуратор с опорой на имплантаты поддерживает мягкие ткани средней зоны лица, что обеспечивает полноценную эстетическую реабилитацию.

Ключевые слова: саркома верхней челюсти, внутрикостные скуловые имплантаты, гемимаксилэктомия, дефект верхней челюсти, эндопротезирование, реабилитация

Для цитирования: Епифанов С.А., Поляков А.П., Мордовский А.В. и др. Удаление опухоли верхней челюсти с одномоментной установкой внутрикостных скуловых имплантатов. Опухоли головы и шеи 2019;9(2):88–94.

DOI: 10.17650/2222-1468-2019-9-2-88-94

Removal of a maxillary tumor with simultaneous placement of intraosseous zygomatic implants

S.A. Epifanov^{1,2}, A.P. Polyakov¹, A.V. Mordovskiy¹, D.V. Dorokhin², O.V. Matorin¹, I.V. Rebrikova¹, N.V. Vereshchagina²

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

²National Medical and Surgical Center n. a. N. I. Pirogov, Ministry of Health of Russia;
70 Nizhnaya Pervomayskaya St., Moscow 105203, Russia

The study objective is to report a case of successful placement of intraosseous zygomatic implants for functional and aesthetic rehabilitation of a patient with a maxillary defect resulted from maxillary resection for right-sided stage IIB maxillary sarcoma (сT2N0M0, G₃).

Materials and methods. A 34-year-old male patient visited a doctor in P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute with complaints of maxillary tumor. During the examination of the oral cavity, we found a dense endophytic tumor in the area of two missing teeth (17 and 18) involving the alveolar process and palatine process of the maxilla. Computed tomography revealed destruction of the alveolar process, lateral, medial, and posterior walls of the maxillary sinus on the right, and tumor invasion into the right iliac fossa, pterygopalatine fossa, and right maxillary sinus. We also observed tumor destruction of the right palatine process of the maxilla. The patient was diagnosed with osteogenic sarcoma.

Results. The patient received 4 courses of polychemotherapy with cisplatin and doxorubicin, which resulted in disease stabilization. Then the patient underwent en-block resection of the fragment of the right maxilla with alveolar and palatine processes, fragments of the zygomatic bone, wings of the sphenoid bone on the right side, and adjacent soft tissues. Simultaneously, we placed two zygomatic implants to provide support for the maxillary plate denture. To create an additional supporting point, we extracted tooth 11 and installed an implant with external hexagonal connection. Later, we produced and installed a specially designed palatal obturator.

Conclusion. Installation of removable dentures supported by implants ensures complete and rapid rehabilitation, allowing a patient to chew, swallow, and speak normally. A palatal obturator on implants supports the soft tissues of the medial face, thus ensuring complete aesthetic rehabilitation.

Key words: maxillary sarcoma, intraosseous zygomatic implants, hemimaxillectomy, maxillary defect, endoprosthetics, rehabilitation

For citation: Epifanov S.A., Polyakov A.P., Mordovskiy A.V. et al. Removal of a maxillary tumor with simultaneous placement of intraosseous zygomatic implants. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2019;9(2):88–94.

Введение

Злокачественные опухоли полости носа и придаточных пазух составляют 1,4 % от общего числа случаев онкологических заболеваний. В 2017 г. в России зарегистрировано 1025 новых случаев рака полости носа и придаточных пазух. Среднегодовой темп прироста заболеваемости составляет 0,88 % [1].

Хорошо известно, что по морфологическим особенностям различаются опухоли эпителиального происхождения (плоскоклеточный рак, аденокистозная карцинома, аденокарцинома) и соединительнотканной природы (остеосаркомы, хондросаркомы, фибросаркомы и др.) [2, 3]. Вовлечение в опухолевый процесс костных структур верхней челюсти в большинстве случаев является вторичным поражением, которое начинается из эпителиального покрова слизистой оболочки верхнечелюстной пазухи, решетчатого лабиринта, полости носа, альвеолярного отростка или твердого неба.

Современное лечение карцином полости носа и придаточных пазух подразумевает использование комбинированных и комплексных методов. Стандартом лечения считается радикальное хирургическое удаление опухоли с последующей лучевой либо химиолучевой терапией. Если речь идет о злокачественном заболевании соединительнотканной природы, возможно неoadьювантное и адьювантное лекарственное лечение, но ключевым методом остается радикальное хирургическое вмешательство.

Расположение, морфологическая структура и размер опухоли определяют границы резекции. От размеров дефекта зависит выраженность функциональных и косметических нарушений.

Злокачественные опухоли полости носа и придаточных пазух вынуждают хирургов прибегать к радикальным резекциям, формирующим обширные дефекты верхней челюсти, сообщающиеся с верхнечелюстной пазухой, носовой полостью, полостью рта и глазницей. При таких дефектах у пациента возникают выраженные функциональные расстройства: нарушается акт жевания, глотания и, как следствие, становится невоз-

можным прием твердой и жидкой пищи, изменяется речь (произношение звуков), развиваются хронические мукозиты. Послеоперационные эстетические нарушения обусловлены деформацией лица и шеи различной степени выраженности [4, 5].

Лечение опухолей полости носа и придаточных пазух, средней части лица и основания черепа – наиболее сложная область реконструктивной хирургии головы и шеи. Сложен не только процесс борьбы с болезнью, но и выбор оптимальных методов зубочелюстной реабилитации. Использование стандартных obturators часто приводит к развитию контактных мукозитов, а нарушение окклюзионных взаимоотношений челюстей – к дисфункции височно-нижнечелюстного сустава. В результате происходит инвалидизация пациента и заметно ухудшается качество его жизни, что вызывает социальную дезадаптацию и психологические расстройства.

В ряде случаев одновременная или отсроченная аутотрансплантация свободных лоскутов с целью устранения дефектов невозможна. Причинами могут быть возраст пациента, выраженная сопутствующая патология, декомпенсированный сахарный диабет, отсутствие реципиентных сосудов, а также негативный онкологический прогноз. При обширных послеоперационных дефектах верхней челюсти отсутствие ретенционных пунктов для съемного пластиночного протеза (obturator) препятствует его применению. В таких случаях альтернативой могут быть скуловые внутрикостные имплантаты типа *Zygoma*, обеспечивающие возможность рационального зубочелюстного протезирования.

Впервые имплантаты, которые крепятся в скуловой кости, применили P.I. Branemark и соавт. в 1993 г. с целью реабилитации пациентов с выраженной атрофией верхней челюсти [6]. Позже, в 1997 г., T. Weischer и соавт. предложили использовать интраоральные имплантаты, фиксируемые в скуловой кости, для механической поддержки протеза-obturators после гемимаксилэктомии [7]. В 1998 г. P.I. Branemark опубликовал данные об успешной установке 24 имплантатов

в скуловой кости, которые он назвал скуловыми имплантатами [8]. Позже другие авторы также представили отдаленные результаты использования имплантатов типа Zygoma с возможностью немедленной нагрузки. Имплантация была успешной в 96,8 % случаев [9–12].

С 2008 г. метод скуловой внутрикостной имплантации рекомендован к использованию с немедленной нагрузкой. Он обеспечивает хорошую стабилизацию протеза-обтуратора благодаря костной опоре. Это препятствует смещению протеза, забросу пищи и жидкости в полость носа, исключает возникновение хронического воспаления и контактного мукозита.

В данной статье описан клинический случай применения внутрикостных скуловых имплантатов для функциональной и эстетической реабилитации пациента с дефектом верхней челюсти в результате половинной ее резекции по поводу саркомы ПВ стадии (сT2N0M0, G₃).

Клиническое наблюдение

Пациент Б., 34 лет, обратился в отделение микрохирургии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена с жалобами на опухолевое образование верхней челюсти.

Из анамнеза известно, что в декабре 2017 г. в области удаленного зуба 17 появилось утолщение слизистой оболочки альвеолярного отростка и длительно незаживающая раневая поверхность. По месту жительства было назначено консервативное лечение, не давшее эффекта. В январе 2018 г. в связи с отрицательной динамикой — возникновением боли при приеме пищи и развитием опухолевого образования в области ранее удаленного зуба пациент обратился в челюстно-лицевое отделение больницы г. Астрахани. При обследовании было заподозрено злокачественное новообразование верхней челюсти, после чего пациент был направлен в онкологический диспансер, где в январе 2018 г. выполнена биопсия образования. При патоморфологическом исследовании выявлен злокачественный процесс с преобладанием мезенхимального компонента. Пациент направлен на консультацию в Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена.

При визуальном осмотре при поступлении: конфигурация лица и шеи не изменена, кожные покровы обычного цвета, без патологических элементов. Красная кайма губ обычной окраски. При пальпации нижнего глазничного края деформация не определяется. Экзофтальма и диплопии нет. Мимические пробы выполняет удовлетворительно. Отмечается нарушение носового дыхания, в большей степени справа.

При осмотре полости рта: открывание рта не нарушено (ширина 4 см), безболезненно. Девиации нижней челюсти нет. Слизистая оболочка полости рта розового цвета, умеренно увлажнена. Наблюдается частичная вторичная адентия на верхней и нижней челюсти.



Рис. 1. Пациент Б. Вид опухолевого образования со стороны полости рта
Fig. 1. Patient B. Tumor, transoral view

В области отсутствующих зубов 17, 18 — объемное эндодифитное опухолевое образование плотной консистенции, захватывающее альвеолярный, небный отростки верхней челюсти. Слизистая оболочка над образованием незначительно гиперемирована, при контакте не кровоточит. При пальпации верхней челюсти признаков патологической подвижности не обнаружено. Устья протоков слюнных желез не расширены, выделяется чистая слюна (рис. 1).

По данным компьютерной томографии выявлена деструкция альвеолярного отростка латеральной, медиальной, задней стенок верхнечелюстной пазухи справа на фоне опухолевого поражения костной ткани с расширением границ кости до 22 мм и распространением на крыловидный отросток с деструкцией латеральной пластинки, а также на задние отделы альвеолярного отростка на уровне удаленного зуба 17. Отмечено распространение опухоли в правую подвисочную и крыловидно-небную ямки с оттеснением прилежащих мягких тканей, последние неравномерно уплотнены, инфильтрированы. Кроме того, опухоль распространялась в правую верхнечелюстную пазуху, пневматизация последней была резко снижена вследствие утолщения слизистой оболочки до 24 мм. Слизистая оболочка имела мягкотканную плотность, неоднородную структуру, при внутривенном контрастировании не накапливала контрастный препарат. Наблюдалась опухолевая деструкция небного отростка правой верхней челюсти. На всем протяжении опухолевых изменений костной ткани отмечена спиклоподобная периостальная реакция. Визуализировано также реактивное локальное утолщение верхней и передней стенок верхнечелюстной пазухи. Верхние отделы

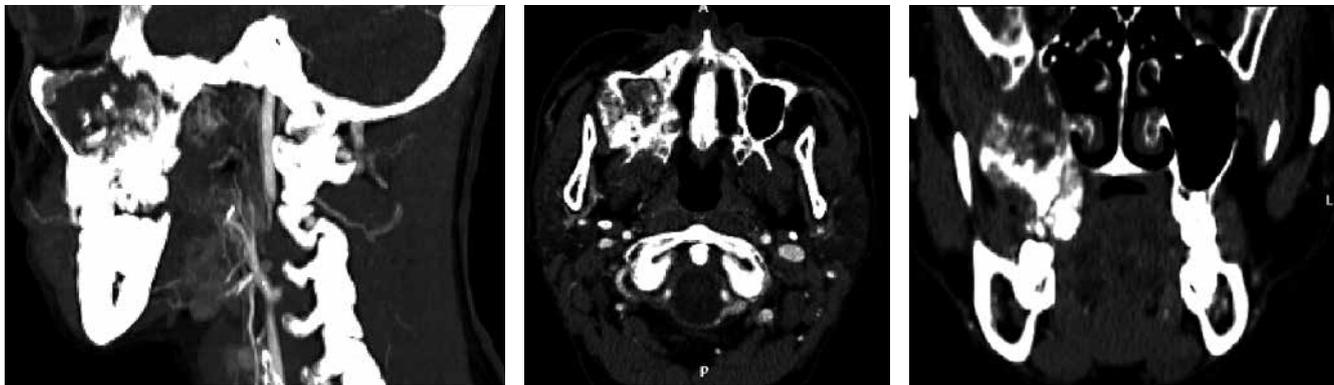


Рис. 2. Компьютерная томография. Опухолевое поражение тела верхней челюсти справа с признаками распространения на альвеолярный, небный отростки, правый крыловидный отросток клиновидной кости

Fig. 2. Computed tomography scan. Right-sided tumor in the body of the maxilla invading the alveolar process, palatine process, and right pterygoid process of the sphenoid

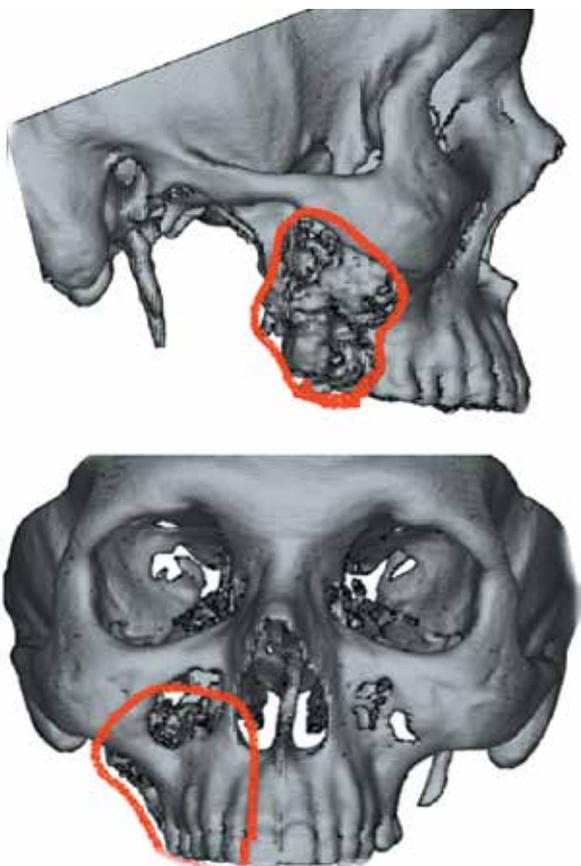


Рис. 3. Компьютерная томография, трехмерная реконструкция лицевого отдела черепа с предоперационной разметкой (красный контур)

Fig. 3. Computed tomography. Three-dimensional reconstruction of the facial skull with preoperative marking (red contour)

медиальной стенки правой верхнечелюстной пазухи не прослеживались (рис. 2, 3).

При гистологическом исследовании биоптата образования обнаружена остеогенная саркома (G_3).

Дополнительные исследования, в том числе компьютерная томография органов грудной клетки, комплексное

ультразвуковое исследование органов брюшной полости и радионуклидное исследование костей скелета, не выявили поражения других органов и систем.

Установлен клинический диагноз саркомы верхней челюсти справа IIВ стадии (сT2N0M0, G_3 по 8-й версии классификации TNM Американского объединенного онкологического комитета (American Joint Committee on Cancer)).

Для обсуждения тактики лечения собрался межотделенческий консилиум, который рекомендовал комбинированное лечение: 1-й этап — 4 курса полихимиотерапии, 2-й этап — хирургическое лечение.

С февраля по май 2018 г. проведено 4 курса полихимиотерапии цисплатином и доксерубицином. По данным контрольного обследования констатируется стабилизация процесса.

Затем выполнили блоковую резекцию правой верхней челюсти. В блок удаляемых тканей вошли фрагмент верхней челюсти с альвеолярным и небным отростком, участками скуловой кости, крыльев клиновидной кости справа и прилежащими мягкими тканями (рис. 4).

С учетом величины образовавшегося дефекта (рис. 5) одновременно установили в оставшийся фрагмент тела скуловой кости 2 скуловых имплантата Zygoma (Nobel Biocare, Швейцария) размерами 4×30 мм и углом изгиба 45° (фиксацию провели в соответствии с протоколом изготовителя). Таким путем была создана опора для пластиночного протеза верхней челюсти. Первичная стабильность имплантатов была достигнута. С целью создания дополнительной точки опоры для протеза и ввиду подвижности зуба II осуществили его удаление. В лунку удаленного зуба установили имплантат размерами 4×10 мм с внешним шестигранным соединением (фиксацию провели в соответствии с протоколом производителя). Далее с помощью силиконовой массы получили негативный отпечаток послеоперационного дефекта для изготовления протеза-обтуратора. Дефект тампонируют турундой с ксероформом, зубной ряд

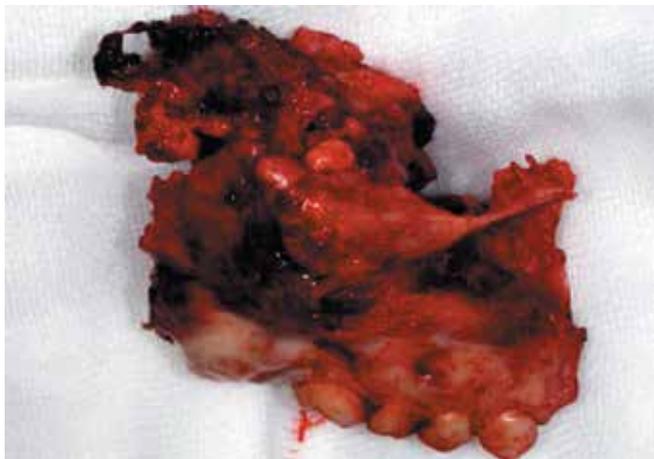


Рис. 4. Внешний вид тканей, удаленных единым блоком размерами $6,0 \times 3,0 \times 5,5$ см (деформированный фрагмент верхней челюсти размерами $6 \times 4 \times 3$ см с альвеолярным отростком, покрытым гладкой слизистой оболочкой на участке размерами $5,5 \times 5,0$ см, с 4 зубами и прилежащими мягкими тканями размерами $4,0 \times 1,5 \times 1,5$ см)
Fig. 4. Tissues removed as a single block with a size of $6.0 \times 3.0 \times 5.5$ cm (including a deformed fragment of the maxilla ($6 \times 4 \times 3$ cm) with the alveolar process covered with smooth mucosa in the area of 5.5×5.0 cm, and 4 teeth with adjacent soft tissues ($4.0 \times 1.5 \times 1.5$ cm))

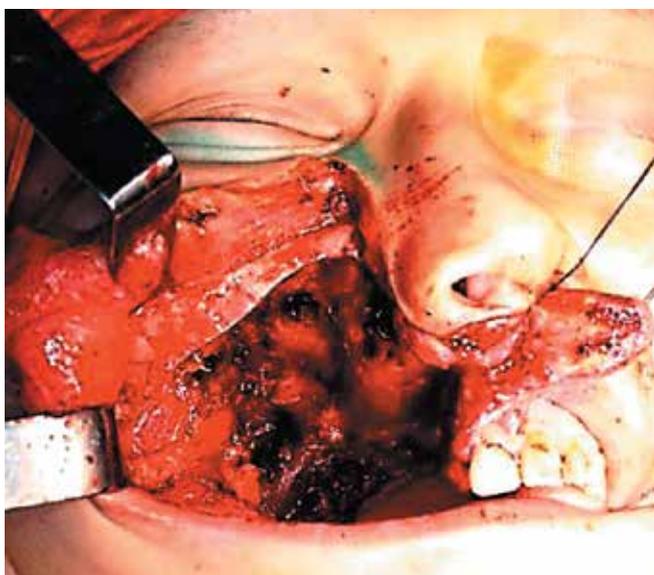


Рис. 5. Вид операционной раны после резекционного этапа
Fig. 5. Surgical wound after resection

восстановили с использованием временного пластиночного протеза.

По данным планового морфологического исследования выявлена остеосаркома верхней челюсти с признаками лечебного патоморфоза II степени.

Заключительный диагноз: саркома верхней челюсти ПВ стадии справа (урT2N0M0, G₃ по 8-й версии классификации TNM).

Далее на основе силиконового слепка была изготовлена рабочая гипсовая модель верхней челюсти. С помощью

восковых шаблонов смоделированы протез-обтуратор и опорная балочная конструкция. После изготовления конструкции протеза опорная балка была фиксирована к имплантатам, затем припасован протез-обтуратор (рис. 6, 7).

Обсуждение

Методика устранения дефектов верхней челюсти с помощью микрохирургической аутоотрансплантации



Рис. 6. Вид полости рта после фиксирования опорной балочной конструкции к скуловым имплантатам (а) и припасовки протеза-обтуратора (б, в)

Fig. 6. Oral cavity after fixing the supporting construction on the zygomatic implants (a) and installation of an obturator (б, в)



Рис. 7. Послеоперационная контрольная компьютерная томография
Fig. 7. Postoperative computed tomography image

тканей получила широкое распространение, но ее необходимость по-прежнему остается спорной в некоторых клинических ситуациях. Выбор метода хирургической реабилитации зависит от ряда ключевых моментов, таких как возраст пациента, наличие сопутствующей патологии, размер дефекта, а также от профессиональных навыков хирурга [13–15]. Микрохирургическая реконструкция увеличивает длительность стационарного лечения, морбидность донорской области, частоту осложнений как в реципиентной, так и донорской зоне, а также ограничивает возможность прямой визуальной диагностики рецидива заболевания [16]. Ис-

пользование съемных протезов с опорой на имплантаты, напротив, позволяет полноценно реабилитировать пациента в короткие сроки, поскольку не наносит дополнительную травму, связанную с донорским участком. Съемный или частично съемный протез позволяет в любой момент осмотреть место операции, поэтому сохраняется возможность обнаружения рецидива опухоли и через 5, 7, 18, 30 лет [17]. Протез-обтуратор с опорой на имплантаты поддерживает мягкие ткани средней зоны лица, что обеспечивает полноценную эстетическую реабилитацию.

В описанном нами примере удалось в ходе 1 операции выполнить резекцию верхней челюсти и установить 3 внутрикостных имплантата, ставших опорой для протеза-обтуратора. Это значительно сократило сроки реабилитации и быстро вернуло пациенту возможность нормально жевать, глотать, говорить, а также принесло хороший эстетический результат. Общая длительность лечения и реабилитации составила 1 мес.

Выводы

Данный клинический пример демонстрирует, что после удаления опухолей восстановление дефектов верхней челюсти с использованием внутрикостных имплантатов, служащих опорой для протезов-обтураторов, можно считать перспективным методом быстрой реабилитации пациентов. Результаты исследований свидетельствуют о том, что применение скуловых имплантатов обеспечивает полноценную функциональную и эстетическую реабилитацию онкологических пациентов даже в случае обширных дефектов верхней челюсти.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2018. 250 с. Доступно по: http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2017.pdf. [Malignant tumors in Russia in 2017 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertzena, 2018. 250 p. (In Russ.). Available at: http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2017.pdf.]
2. 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.
3. Youlden D.R., Cramb S.M., Peters S. et al. International comparisons of the incidence and mortality of sinonasal cancer. *Cancer Epidemiol* 2013;37(6):770–9. DOI: 10.1016/j.canep.2013.09.014.
4. Baqain Z.H., Anabtawi M., Karaky A.A., Malkawi Z. Morbidity from anterior iliac crest bone harvesting for secondary alveolar bone grafting: an outcome assessment study. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67(3):570–5. DOI: 10.1016/j.joms.2008.09.023.
5. Chiapasco M., Biglioli F., Autelitano L. et al. Clinical outcome of dental implants placed in fibula-free flaps used for the reconstruction of maxillo-mandibular defects following ablation for tumors or osteoradionecrosis. *Clin Oral Implants Res* 2006;17(2):220–8. DOI: 10.1111/j.1600-0501.2005.01212.x.
6. Aparicio C., Branemark P.I., Keller E.E., Olive J. Reconstruction of the premaxilla with autogenous iliac bone in combination with osseointegrated implants. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1993;8(1):61–7.
7. Weischer T., Schettler D., Mohr C. Titanium implants in the zygoma as retaining elements after hemimaxillectomy. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1997;12(2):211–4.
8. Branemark P.I. Surgery and fixture installation. In: Branemark P.I. Zygomaticus fixture: clinical procedures. Gothenburg: Nobel Biocare AB, 1998.
9. Aparicio C., Ouazzani W., Garcia R. et al. A prospective clinical study on titanium implants in the zygomatic arch for prosthetic rehabilitation of the atrophic edentulous maxilla with a follow-up of 6 months to 5 years. *Clin Implant Dent Relat Res* 2006;8(3):114–22. DOI: 10.1111/j.1708-8208.2006.00009.x.
10. Aparicio C., Ouazzani W., Hatano N. The use of zygomatic implants for

- prosthetic rehabilitation of the severely resorbed maxilla. *Periodontol* 2000 2008;47:162–71.
DOI: 10.1111/j.1600-0757.2008.00259.x.
11. Bedrossian E., Sumpel L.J. 3rd, Beckely M.L., Indresano T. The zygomatic implant; preliminary data on treatment of severely resorbed maxillae. A clinical report. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2002;17(6):861–5.
 12. Aparicio C., Manresa C., Francisco K. et al. The long-term use of zygomatic implants: a 10-year clinical and radiographic report. *Clin Implant Dent Relat Res* 2014;16(3):447–59.
DOI: 10.1111/cid.12007.
 13. Fukuda M., Takahashi T., Nagai H., Iino M. Implant-supported edentulous maxillary obturators with milled bar attachments after maxillectomy. *J Oral Maxillofac Surg* 2004;62(7):799–805.
DOI: 10.1016/j.joms.2004.01.013.
 14. Fujimoto T., Niimi A., Ueda M. Implant-supported prostheses after maxillary cancer resection: preliminary report. *Implant Dent* 1997;6(4):295–8. DOI: 10.1097/00008505-199700640-00006.
 15. Örtorp A. Three tumor patients with total maxillectomy rehabilitated with implant-supported frameworks and maxillary obturators: a follow-up report. *Clin Implant Dent Relat Res* 2010;12(4):315–23.
DOI: 10.1111/j.1708-8208.2009.00164.x.
 16. Prithviraj D.R., Vashisht R., Bhalla H.K. From maxilla to zygoma: a review on zygomatic implants. *J Dent Implant* 2014;4:44–7.
DOI: 10.4103/0974-6781.130973.
 17. Sharma A.B., Beumer J. 3rd. Reconstruction of maxillary defects: the case for prosthetic rehabilitation. *J Oral Maxillofac Surg* 2005;63(12):1770–3.
DOI: 10.1016/j.joms.2005.08.013.

Вклад авторов

С.А. Епифанов: проведение операции, разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, написание текста статьи;
 А.П. Поляков: проведение операции, разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, написание текста статьи;
 А.В. Мордовский: проведение операции, разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
 Д.В. Дорохин: анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
 О.В. Маторин: проведение операции, разработка дизайна исследования;
 И.В. Ребрикова: анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи;
 Н.В. Верещагина: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи.

Authors' contributions

S.A. Epifanov: surgical treatment, developing the research design, analysis of the obtained data, article writing;
 A.P. Polyakov: surgical treatment, developing the research design, analysis of the obtained data, article writing;
 A.V. Mordovskiy: surgical treatment, developing the research design, analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme, article writing;
 D.V. Dorokhin: analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme, article writing;
 O.V. Matorin: surgical treatment, developing the research design;
 I.V. Rebrikova: analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme;
 N.V. Vereshchagina: reviewing of publications of the article's theme, article writing.

ORCID авторов/ORCID of authors

С.А. Епифанов/S.A. Epifanov: <https://orcid.org/0000-0001-6247-957X>
 А.П. Поляков/A.P. Polyakov: <https://orcid.org/0000-0003-2095-5931>
 А.В. Мордовский/A.V. Mordovskiy: <https://orcid.org/0000-0002-8500-8620>
 Д.В. Дорохин/D.V. Dorokhin: <https://orcid.org/0000-0003-3993-9683>
 О.В. Маторин/O.V. Matorin: <https://orcid.org/0000-0003-1167-5372>
 И.В. Ребрикова/I.V. Rebrikova: <https://orcid.org/0000-0002-7854-9824>
 Н.В. Верещагина/N.V. Vereshchagina: <https://orcid.org/0000-0003-3592-2833>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.
Informed consent. The patient gave written informed consent for the publication of his data.

Статья поступила: 29.04.2019. **Принята к публикации:** 05.06.2019.
Article received: 29.04.2019. **Accepted for publication:** 05.06.2019.

Хондросаркома трахеи: случай успешного хирургического лечения

З.А.-Г. Раджабова¹, М.А. Котов¹, А.С. Митрофанов¹, О.И. Пономарева¹, М.А. Раджабова², Е.В. Левченко¹

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

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

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

Цель исследования – представить клинический случай очень редкой злокачественной опухоли – хондросаркомы трахеи. В англоязычной медицинской литературе описано всего 18 случаев этого заболевания.

Материалы и методы. Мужчина, 74 лет, обратился за медицинской помощью к оториноларингологу в августе 2011 г. в связи с осиплостью голоса, наблюдавшейся в течение 3 лет и постепенно усиливавшейся. Диагностирована миксоидная хондросаркома.

Результаты. В сентябре 2011 г. проведена тиреоидэктомия с циркулярной резекцией трахеи на уровне 2-го кольца и наложении трахеального анастомоза. Объем операции обусловлен наличием в правой доле щитовидной железы узлового новообразования с инвазией в перстневидный хрящ гортани и 1-е кольцо трахеи. С ноября по декабрь 2011 г. пациент проходил курс адъювантной дистанционной конформной лучевой терапии в суммарной дозе 50 Гр в режиме 5/2 с разовой дозой 2 Гр. Безрецидивный период длился 3 года 9 мес. В сентябре 2015 г. в проекции правой пластинки щитовидного хряща гортани выявлено узловое новообразование диаметром 24 мм с экзофитным компонентом, расцененное как рецидив хондросаркомы. В мае 2016 г. выполнена ларингэктомия. Края резекции были без признаков опухолевого роста (R0). На данный момент длительность ремиссии составляет 2 года 9 мес.

Заключение. Клинический случай демонстрирует успешное комбинированное лечение пациента с хондросаркомой трахеи с длительной ремиссией после радикального лечения рецидива.

Ключевые слова: хондросаркома трахеи, опухоли трахеи, лучевая терапия, ларингэктомия, рецидив, ремиссия

Для цитирования: Раджабова З.А.-Г., Котов М.А., Митрофанов А.С. и др. Хондросаркома трахеи: случай успешного хирургического лечения. Опухоли головы и шеи 2019;9(2):95–8.

DOI: 10.17650/2222-1468-2019-9-2-95-98

Chondrosarcoma of trachea: case report of successful surgical treatment of local recurrence

Z.A.-G. Radzhabova¹, M.A. Kotov¹, A.S. Mitrophanov¹, O.I. Ponomareva¹, M.A. Radzhabova², E.V. Levchenko¹

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

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

The study objective is to report a case of tracheal chondrosarcoma, which is a very rare malignant tumor. Only 18 cases have been described so far in English medical literature.

Materials and methods. A 74-year-old male patient visited an otorhinolaryngologist in August 2011 with complaints of hoarseness of voice, which have been gradually increasing during the last 3 years. The patient was diagnosed with myxoid chondrosarcoma.

Results. In September 2011, the patient underwent thyroidectomy and circular resection of the trachea at the level of its second ring with the creation of a tracheal anastomosis. This volume of surgery was determined by the presence a thyroid nodule in the right thyroid lobe, which invaded the cricoid cartilage and the first ring of the trachea. In November-December 2011, the patient underwent a course of adjuvant external beam radiotherapy with a total dose of 50 Gy delivered in 2.0 Gy fractions, 5 days per week. No cancer recurrence had been observed during 3 years and 9 months of follow up. In September 2015, the patients was found to have a 24-mm thyroid nodule with an exophytic component in the right thyroid cartilage plate. This finding was considered as recurrent chondrosarcoma. In May 2016, the patient had laryngectomy. We performed margin-negative (R0) resection. The patient has now been in remission for 2 years and 9 months.

Conclusion. We demonstrate successful treatment of a patient with tracheal chondrosarcoma with a long-term remission after surgery for recurrent tumor.

Key words: tracheal chondrosarcoma, tracheal tumors, radiotherapy, laryngectomy, recurrence, remission

For citation: Radzhabova Z.A.-G., Kotov M.A., Mitrophanov A.S. et al. Chondrosarcoma of trachea: case report of successful surgical treatment of local recurrence. Opuhohi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2019;9(2):95–8.

Введение

Первичные злокачественные новообразования трахеи составляют около 0,2 % от общего числа случаев злокачественных опухолей дыхательного тракта. В мире ежегодно регистрируется около 2,6 млн новых больных. Наиболее частые гистологические варианты — плоскоклеточный рак и аденокистозная карцинома (от 60 до 90 % всех опухолей трахеи).

Хондросаркома трахеи встречается чрезвычайно редко. В англоязычной медицинской литературе с 1959 по 2017 г. описано всего 18 случаев хондросаркомы данной локализации [1–15]. Возраст развития заболевания в этих наблюдениях варьировал от 32 до 87 лет (в среднем 66 лет). У мужчин опухоль встречалась в 8 раз чаще, чем у женщин (в 92 % случаев) [1–15].

Хондросаркома характеризуется медленным экстралюминальным ростом из хрящевых колец трахеи, в 70 % случаев — в дистальных отделах. Симптомы появляются при заполнении опухолью >75 % просвета трахеи. Срок от момента появления симптомов до постановки диагноза может составлять от 1 до 72 мес, в среднем 17,4 мес.

Мы представляем клинический случай хондросаркомы трахеи, лечение которой включало хирургическое вмешательство и адъювантную лучевую терапию.

Клиническое наблюдение

Мужчина, 74 лет, европейского происхождения, впервые обратился за медицинской помощью к оториноларингологу в августе 2011 г. в связи с осиплостью голоса, беспокоившей его в течение 3 лет и постепенно усиливавшейся.

При непрямой ларингоскопии выявлена асимметрия голосовой щели и парез правой половины гортани, а также выбухание стенки трахеи на границе 1-го кольца и перстневидного хряща гортани, а при физикальном исследовании — увеличение щитовидной железы за счет правой доли. По данным ультразвукового исследования в режиме серой шкалы установлено, что правая доля щитовидной железы полностью замещена гипозоногенным узловым новообразованием неправильной формы с неравномерным кровотоком. Объем образования — 6 см³. В структуре образования визуализированы перегородки. Цитологическая картина при исследовании материала, полученного методом тонкоигольной аспирационной биопсии, соответствовала миксоидной хондросаркоме.

В сентябре 2011 г. выполнена тиреоидэктомия с циркулярной резекцией трахеи на уровне 2-го кольца и наложением трахеального анастомоза. Объем операции обусловлен наличием в правой доле щитовидной железы узлового новообразования каменистой плотности с инвазией в перстневидный хрящ гортани и 1-е кольцо трахеи. Патоморфологическое исследование операционного материала верифицировало диагноз умеренно-дифференци-

рованной хондросаркомы трахеи. Края резекции без признаков опухоли (R0).

С ноября по декабрь 2011 г. пациент проходил курс адъювантной дистанционной конформной лучевой терапии на линейном ускорителе Novalis Tx (Varian Medical Systems, США). Облучали ложе опухоли и регионарный лимфатический коллектор с обеих сторон в режиме 5/2 с разовой дозой 2 Гр; суммарная доза 50 Гр.

Дальнейшее динамическое наблюдение предполагало контрольные обследования с частотой 1 раз в 3 мес в течение 2012 г. и 1 раз в год в период с 2013 по 2015 г. Они включали ультразвуковое исследование мягких тканей и лимфатических узлов шеи, магнитно-резонансную томографию (МРТ) мягких тканей шеи с внутривенным контрастированием, фибробронхоскопию, компьютерную томографию органов грудной полости с внутривенным

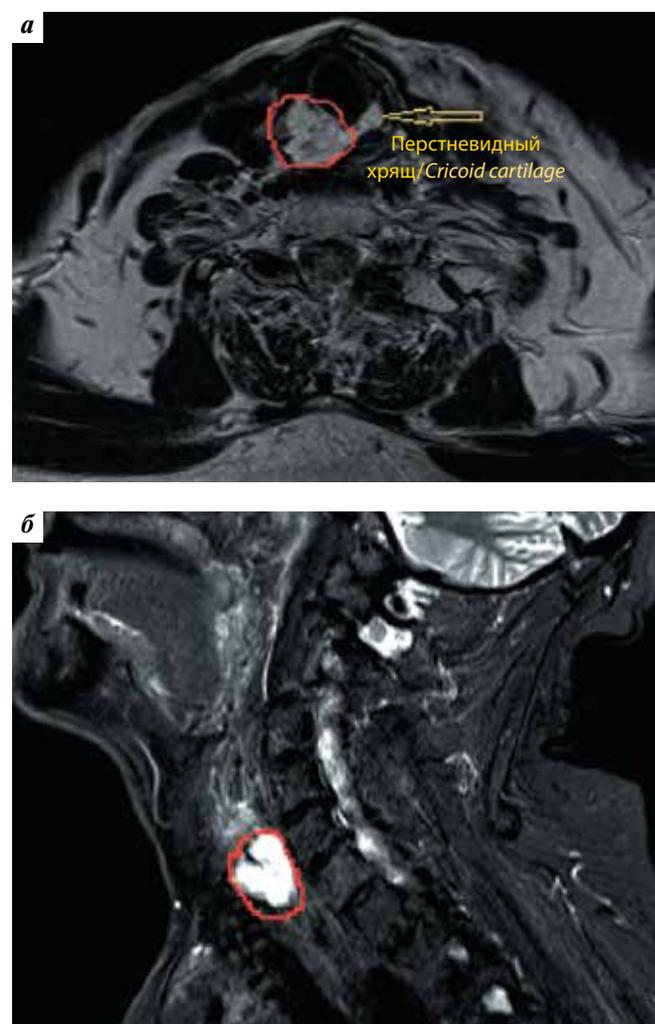


Рис. 1. Магнитно-резонансная томография мягких тканей шеи (21.03.2016) в T2-режиме. Узловое новообразование диаметром 27 мм с экзофитным компонентом (красный контур): а — аксиальная проекция; б — сагиттальная проекция

Fig. 1. T2-weighted magnetic resonance images of the soft tissues of the neck (21.03.2016). A 27-mm thyroid nodule with an exophytic component (red outline): а — axial image; б — sagittal image

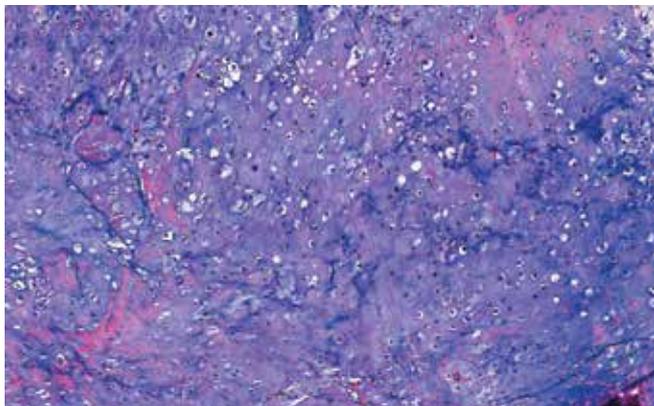


Рис. 2. Микропрепарат рецидивной хондросаркомы трахеи. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 5$

Fig. 2. Histological section of recurrent tracheal chondrosarcoma. Hematoxylin and eosin staining, $\times 5$

контрастированием. Пациент также находился под наблюдением эндокринолога в связи с послеоперационным гипотиреозом.

В сентябре 2015 г. при очередном контрольном обследовании пациента по данным МРТ мягких тканей шеи с внутривенным контрастированием в проекции правой пластинки щитовидного хряща гортани обнаружено узловое новообразование диаметром 24 мм с экзофитным компонентом размером 3 мм, расцененное как рецидив хондросаркомы. Новообразование оттесняло влево шейный отдел пищевода; отмечалось выбухание левой голосовой складки. Клиническим симптомом было усиление осиплости голоса.

В марте 2016 г. при контрольной МРТ выявлено увеличение новообразования до 27 мм, а экзофитного компонента до 7 мм (рис. 1). Появилась одышка смешанного характера.

17 мая 2016 г. выполнена ларингэктомия. Патоморфологическое исследование операционного материала подтвердило рецидив умеренно-дифференцированной хондросаркомы (рис. 2). Края резекции без признаков опухоли (R0).

В дальнейшем пациент находился под динамическим наблюдением: в течение 2016 г. интервал между осмотрами составлял 3 мес, в течение 2017 г. — 6 мес. Проводили ультразвуковое исследование мягких тканей и лимфатических узлов шеи, МРТ мягких тканей шеи с внутривенным контрастированием (рис. 3), фибробронхоскопию, компьютерную томографию органов грудной полости с внутривенным контрастированием.

На момент написания статьи (март 2018 г.) признаки рецидива опухоли отсутствуют.

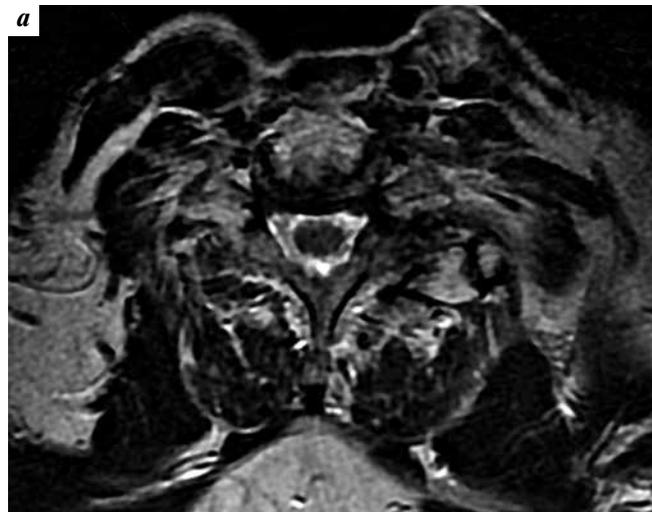


Рис. 3. Магнитно-резонансная томография мягких тканей шеи (22.09.2017) в T2-режиме. Признаки рецидива отсутствуют: а — аксиальная проекция; б — сагиттальная проекция

Fig. 3. T2-weighted magnetic resonance images of the soft tissues of the neck (22.09.2017). No signs of recurrence: а — axial image; б — sagittal image

Заключение

Представленный клинический случай демонстрирует успешное лечение пациента с такой редкой патологией, как хондросаркома трахеи. Лечение было комбинированным и включало оперативное вмешательство и последующую лучевую терапию. С момента окончания первичного лечения до прогрессирования опухоли прошло 3 года 9 мес. Длительность ремиссии после радикального лечения рецидива составляет 2 года 9 мес.

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

- Daniels A.C., Conner G.H., Straus F.H. Primary chondrosarcoma of the tracheo-bronchial tree. Report of a unique case and brief review. *Arch Pathol* 1967;84(6):615–24.
- Fallahnejad M., Harrell D., Tucker J. et al. Chondrosarcoma of the trachea. Report of a case and five-year follow-up. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1973;65(2):210–3.
- Weber A.L., Shortsleeve M., Goodman M. et al. Cartilaginous tumors of the larynx and trachea. *Radiol Clin North Am* 1978;16(2):261–71.
- Slasky B.S., Hardesty R.L., Wilson S. Tracheal chondrosarcoma with an overview of other tumors of the trachea. *J Comput Tomogr* 1985;9(3):225–31. DOI: 10.1016/0149-936X(85)90066-9.
- Arévalo M., Ordi J., Renedo G. et al. Chondrosarcoma of the trachea: report of a case. *Respiration* 1986;49(2):147–51. DOI: 10.1159/000194872.
- Matsuo T., Kinoshita S., Iwasaki K. et al. Chondrosarcoma of the trachea: a case report and literature review. *Acta Cytol* 1988;32(6):908–12.
- Salminen U.-S., Halttunen P., Taskinen E., Mattila S. Recurrence and malignant transformation of endotracheal chondroma. *Ann Thorac Surg* 1990;49(5):830–2. DOI: 10.1016/0003-4975(90)90039-9.
- Leach K.R., Martinez F.J., Morelock J.W. et al. Dyspnea and tracheal mass in an elderly man. *Chest* 1994;105(5):1555–6. DOI: 10.1378/chest.105.5.1555.
- Farrell M.L., Gluckman J.L., Biddinger P. Tracheal chondrosarcoma: a case report. *Head Neck* 1998;20(6):568–572. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0347(199809)20:6<568::AID-HED13>3.0.CO;2-D.
- Kiriya M., Masaoka A., Yamakawa Y. et al. Chondrosarcoma originating from the trachea. *Ann Thorac Surg* 1997;63(6):1772–3. DOI: 10.1016/S0003-4975(97)00331-7.
- Maish M., Vaporciyan A.A. Chondrosarcoma arising in the trachea: a case report and review of the literature. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126(6):2077–80. DOI: 10.1016/S0022-5223(03)00949-8.
- Umez H., Tamura M., Kobayashi S. et al. Tracheal chondrosarcoma. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2008;56(4):199–202. DOI: 10.1007/s11748-007-0218-3.
- Wagnetz U., Patsios D., Darling G. et al. Tracheal chondrosarcoma – a rare complication in Maffucci syndrome. *Br J Radiol* 2009;82(981):e178–81. DOI: 10.1259/bjr/17386896.
- Mendonça V., Jorge M., Monteiro-Grillo I. et al. Tracheal chondrosarcoma. *Clin Translation Oncol* 2010;12(8):576–80. DOI: 10.1007/s12094-010-0557-x.
- De Almeida J.R., Pagedar N.A., Keshavjee S., Gilbert R. Chondrosarcoma of the trachea in a patient with Maffucci syndrome. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2010;39(2):E12–5. DOI: 10.2310/7070.2010.090194.

Вклад авторов

Z. A.-G. Radzhabova: выполнение операций, курация пациента, обзор публикаций по теме статьи;
 M.A. Kotov: курация пациента, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
 A.C. Митрофанов: обзор публикаций по теме статьи;
 O.I. Пономарева: описание изображений, полученных при магнитно-резонансной томографии;
 M.A. Radzhabova: обзор публикаций по теме статьи;
 E.V. Левченко: выполнение операций, научное редактирование текста статьи.

Authors' contributions

Z. A.-G. Radzhabova: surgical treatment, supervision of the patient, reviewing of publications of the article's theme;
 M.A. Kotov: supervision of the patient, reviewing of publications of the article's theme, article writing;
 A.S. Mitrophanov: reviewing of publications of the article's theme;
 O.I. Ponomareva: describing the magnetic resonance images;
 M.A. Radzhabova: reviewing of publications of the article's theme;
 E.V. Levchenko: surgical treatment, scientific editing of the article.

ORCID авторов/ORCID of authors

Z.A.-G. Radzhabova/Z.A.-G. Radzhabova: <https://orcid.org/0000-0002-6895-0497>
 M.A. Kotov/M.A. Kotov: <https://orcid.org/0000-0002-2586-1240>
 A.C. Митрофанов/A.S. Mitrophanov: <https://orcid.org/0000-0001-7490-4019>
 O.I. Пономарева/O.I. Ponomareva: <https://orcid.org/0000-0002-7004-9630>
 M.A. Radzhabova/M.A. Radzhabova: <https://orcid.org/0000-0001-7679-129X>
 E.V. Левченко/E.V. Levchenko: <https://orcid.org/0000-0003-3837-2515>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

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

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

Статья поступила: 18.03.2019. **Принята к публикации:** 29.04.2019.

Article received: 18.03.2019. **Accepted for publication:** 29.04.2019.

Клинический случай успешного применения ниволумаба в лечении рецидивного диссеминированного рака носоглотки

Ю.М. Бычков¹, А.М. Мудунов², И.М. Гельфанд², Б.Г. Пхешхова², О.Д. Рыжова², А.А. Ахундов²,
В.З. Доброхотова³, М.Н. Нариманов²

¹ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Профсоюзная, 86;

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

³ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России;
Россия, 119991 Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4

Контакты: Игорь Михайлович Гельфанд igorgelf@yandex.ru

Цель исследования – демонстрация клинического случая успешного лечения диссеминированного рака носоглотки с применением препарата ниволумаб.

Материалы и методы. Больной Ч., 22 лет, поступил в Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина с диагнозом рака носоглотки с метастазами в кости (Т3N3M1, IV стадия). После курса радикальной химиолучевой терапии выявлено прогрессирование опухолевого процесса. С сентября 2016 г. по июль 2017 г. была проведена химиотерапия 3 линиями препаратов, без эффекта. Консилиум принял решение начать лечение ингибиторами рецепторов PD-1. С июля 2017 г. по март 2018 г. пациент получал ниволумаб в дозе 3 мг/кг каждые 2 нед.

Результаты. По данным позитронной эмиссионной томографии (сентябрь 2018 г.) в ранее выявленных опухолевых очагах патологическое накопление ¹⁸F-фтордезоксиглюкозы не обнаружено. С сентября 2018 г. по настоящее время наблюдается стойкая ремиссия при отсутствии какой-либо терапии.

Заключение. Представленный клинический случай демонстрирует высокую эффективность ингибиторов рецепторов PD-1 в терапии диссеминированного рецидивирующего плоскоклеточного рака носоглотки, не поддающегося стандартному лучевому и лекарственному воздействию.

Ключевые слова: рак носоглотки, метастазы, химиотерапия, ниволумаб

Для цитирования: Мудунов А.М., Бычков Ю.М., Гельфанд И.М. и др. Клинический случай успешного применения ниволумаба в лечении рецидивного диссеминированного рака носоглотки. Опухоли головы и шеи 2019;9(2):99–104.

DOI: 10.17650/2222-1468-2019-9-2-99-104

Successful treatment of recurrent metastatic nasopharyngeal carcinoma with nivolumab: a case report

Yu. M. Bychkov¹, A. M. Mudunov², I. M. Gelfand², B. G. Pkheskhova², O. D. Ryzhova²,
A. A. Akhundov², V. Z. Dobrokhotova³, M. N. Narimanov²

¹Russian Scientific Center of Roentgenoradiology, Ministry of Health of Russia; 86 Profsoyuznaya St., Moscow 117997, Russia;

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

³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; Bld. 4, 2 Bol'shaya Pirogovskaya St., Moscow 119991, Russia

The study objective is to report a case of successful treatment of disseminated nasopharyngeal carcinoma with nivolumab.

Materials and methods. A 22-year-old male patient was admitted to N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology with a diagnosis of T3N3M1 stage IV nasopharyngeal carcinoma with bone metastasis. After a course of radical chemoradiotherapy, the patient was found to have cancer progression. Between September 2016 and July 2017, the patient received chemotherapy with 3 lines of drugs, but with no effect. We decided to initiate treatment with PD-1 inhibitors. The patient received nivolumab 3 mg/kg every 2 weeks between July 2017 and March 2018.

Results. Positron emission tomography (September 2018) demonstrated no increased uptake of [¹⁸F]-fluorodeoxyglucose in earlier identified cancer foci. Since September 2018, the patient has been in persistent remission without any therapy.

Conclusion. This case report demonstrates high efficacy of PD-1 inhibitors in the treatment of disseminated recurrent nasopharyngeal squamous cell carcinoma, resistant to standard radiotherapy and chemotherapy.

Key words: nasopharyngeal carcinoma, metastases, chemotherapy, nivolumab

For citation: Bychkov Yu. M., Mudunov A. M., Gelfand I. M. et al. Successful treatment of recurrent metastatic nasopharyngeal carcinoma with nivolumab: a case report. Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2019;9(2):99–104.

Введение

Рак носоглотки — достаточно редко встречающаяся патология, доля которой в структуре опухолей головы и шеи составляет около 1 %. В России заболеваемость раком носоглотки мужчин в 2 раза выше, чем женщин (соответственно 0,18 и 0,09 % от общего числа пациентов с онкологическими заболеваниями). Чаще всего заболевают лица в возрасте от 40 до 60 лет. Основными факторами риска рака носоглотки считают курение, употребление алкоголя и инфицирование вирусом Эпштейна–Барр. Отмечено, что высокий уровень ДНК этого вируса в крови ассоциирован с большим объемом опухоли и, соответственно, с поздними стадиями опухолевого процесса и худшим прогнозом.

Ассоциированный с вирусом Эпштейна–Барр рак носоглотки является заболеванием, эндемичным для Юго-Восточной Азии, в частности Китая. В России высокая заболеваемость наблюдается на Северном Кавказе. Заболеваемость мужского населения Гонконга составляет около 20 случаев на 100 тыс. человек, в то время как в России этот показатель равняется 0,41 случая на 100 тыс. человек. Во всем мире ежегодно регистрируется приблизительно 80 тыс. новых случаев рака носоглотки и более 50 тыс. вызванных им летальных исходов [1].

Всемирная организация здравоохранения выделяет 3 основных типа рака носоглотки: ороговевающая плоскоклеточная карцинома, неороговевающая плоскоклеточная карцинома и недифференцированная или низкодифференцированная плоскоклеточная карцинома (этот тип включает лимфоэпителиому и анапластические опухоли). Согласно данным исследований неороговевающий тип рака чаще всего связан с инфицированием вирусом Эпштейна–Барр и характеризуется лучшим прогнозом, тогда как пациенты с низкодифференцированными и недифференцированными опухолями имеют худший прогноз.

Несмотря на широкие возможности современных методов диагностики, большинство пациентов обращаются к врачу, когда опухоль уже перешла на стадию местного распространения. Кроме того, для рака носоглотки характерно довольно раннее регионарное метастазирование, зарегистрированное примерно у 80 % пациентов. Около 15 % пациентов на этапе постановки диагноза имеют и отдаленные метастазы, что значительно ухудшает прогноз. Так, 5-летняя выживаемость у пациентов с I и II стадиями составляет 70–80 %, при стадиях III, IVa и IVb этот показатель падает до 30–40 %, и лишь 10 % пациентов со стадией IVc, т. е. с отдаленными метастазами, переживают 5-летний рубеж [2–4].

Близкое расположение жизненно важных анатомических структур и быстрое распространение опухоли по ним ограничивает возможности хирургического лечения рака носоглотки. Согласно современным

рекомендациям основной метод лечения — конкурентная химиолучевая терапия по радикальной схеме; применяют также различные комбинации лучевой терапии с индукционной и/или адъювантной химиотерапией. Препаратами 1-й линии при раке носоглотки считаются препараты платины в комбинации с таксанами и 5-фторурацилом, 2-й линии — гемцитабин, цетуксимаб, метотрексат. Однако такое лечение бывает низкоэффективным и часто не позволяет добиться выраженного клинического ответа при диссеминированных и рецидивирующих формах заболевания. Кроме того, данные препараты имеют довольно серьезные побочные эффекты [5].

Не так давно стал известен феномен ускользания опухоли от иммунного ответа, который объясняют способностью опухолевой клетки продуцировать на своей поверхности лиганды программируемой клеточной смерти (programmed cell death ligand) PD-L1, PD-L2, которые ингибируют действие рецепторов программируемой клеточной смерти (PD-1) на поверхности активированных Т-лимфоцитов. Это приводит к подавлению иммунного ответа, апоптозу иммунных клеток и делает опухолевую клетку «невидимой» для иммунной системы [6–10].

Эффективность иммунотерапии в лечении резистентного к действию препаратов платины рецидивного рака головы и шеи продемонстрирована в клиническом исследовании III фазы (CheckMate 141), в котором оценивалась возможность применения ниволумаба (ингибитора PD-1) у 361 пациента с рецидивами плоскоклеточного рака головы и шеи, выявленными в течение 6 мес после окончания лечения, в том числе после терапии препаратами платины. Пациенты 1-й группы ($n = 240$; 66,5 %) получали ниволумаб (3 мг/кг каждые 2 нед), пациенты 2-й группы ($n = 121$; 33,5 %) — стандартную монотерапию по выбору исследователя: метотрексатом (40–60 мг/м²), доцетакселом (30–40 мг/м²) или цетуксимабом (1-я доза 400 мг/м², затем 250 мг/м²). Прием препаратов продолжался до возникновения выраженных токсических реакций либо до решения исследователя прекратить лечение. Средняя длительность лечения составила 1,9 мес в каждой группе. На момент проведения анализа 41 (17,4 %) пациент все еще получал ниволумаб, а 3 (2,7 %) пациента — стандартную терапию. Медиана общей выживаемости в группе пациентов, принимавших ниволумаб, составила 7,5 мес, а в группе стандартной терапии — 5,1 мес. Медиана выживаемости без прогрессирования в группе ниволумаба составила 2 мес (95 % доверительный интервал (ДИ) 1,9–2,1 мес), а в группе стандартной терапии — 2,3 мес (95 % ДИ 1,9–3,1 мес). Ответ опухоли на лечение наблюдался у 13,3 % (95 % ДИ 9,3–18,3 %) пациентов, получавших ниволумаб: зарегистрировано 6 случаев полного и 26 случаев частичного ответа. В группе стандартной терапии ответ опухоли на лечение

наблюдался в 5,8 % (95 % ДИ 2,4–11,6 %) случаев, включая 1 случай полного ответа и 6 случаев частичного. При этом у пациентов, получающих иммунотерапию, была ниже, чем при применении стандартных режимов терапии, частота развития выраженных токсических реакций (соответственно 53,8 и 59,5 %) и остальных побочных эффектов (85,6 и 94,6 %) [5].

Представляем клинический случай, демонстрирующий эффективность регуляторов иммунного ответа в лечении диссеминированного плоскоклеточного рака носоглотки.

Клиническое наблюдение

Пациент Ч., 22 лет, в декабре 2015 г. обратился в клинику с диагнозом: рак носоглотки с метастазами в кости (Т3N3M1, IV стадия). Выполнена биопсия шей-

ного лимфатического узла (ЛУ). Гистологическое заключение: метастаз рака солидного строения. Иммуногистохимическое заключение: картина плоскоклеточного неороговевающего назофарингеального рака.

При позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), в декабре 2015 г. выявлены очаги патологического накопления ^{18}F -фтордезоксиглюкозы в носоглотке, в ретрофарингеальных, шейных ЛУ, плевре слева, паракостальных тканях и костях, в том числе в клювовидном отростке правой лопатки (рис. 1).

Инфицированность вирусом Эпштейна–Барр не оценивали в связи с техническими сложностями и необходимостью быстрого начала лечения. На 1-м этапе провели

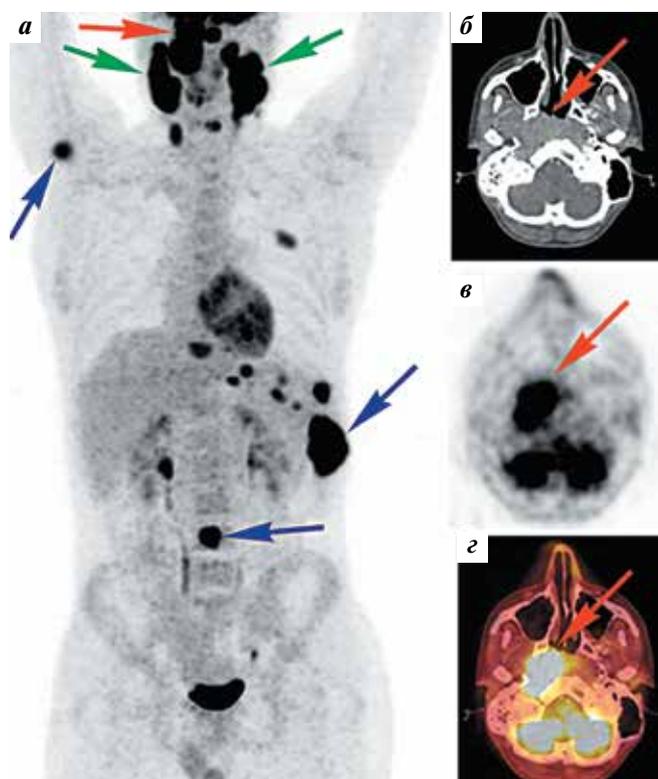


Рис. 1. Пациент Ч. Результаты обследования до лечения: а – позитронная эмиссионная томография (ПЭТ), проекция максимальной интенсивности (maximum intensity projection), фронтальная плоскость. Очаги патологического накопления ^{18}F -фтордезоксиглюкозы в ретрофарингеальных, шейных лимфатических узлах (зеленые стрелки), в плевре слева, в костях и паракостальных тканях (синие стрелки); б–г – аксиальные срезы опухоли в носоглотке (красные стрелки); б – компьютерная томография с внутривенным контрастированием; в – ПЭТ; г – ПЭТ, совмещенная с компьютерной томографией

Fig. 1. Patient examination results before treatment: а – positron emission tomography (PET) maximum intensity projection image, frontal plane. Focal ^{18}F -fluorodeoxyglucose uptake in the retropharyngeal and cervical lymph nodes (green arrows), in the pleura on the left, bones, and paracostal tissues (blue arrows); б–г – axial sections of the tumor in the nasopharynx (red arrows); б – contrast enhanced computed tomography (CT) scan; в – PET scan; г – PET/CT scan

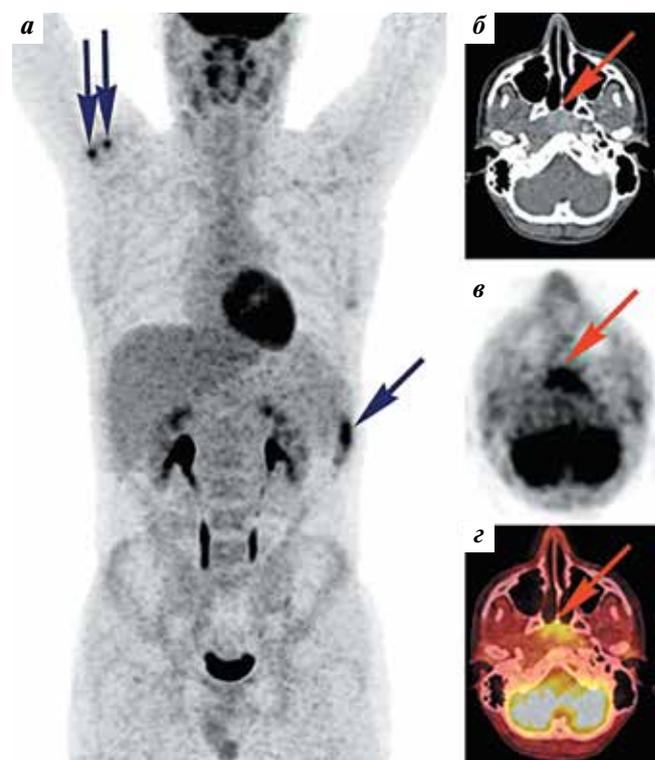


Рис. 2. Пациент Ч. Состояние после 6 курсов химиотерапии цисплатином и доцетакселом, терапии бисфосфонатами: а – позитронная эмиссионная томография (ПЭТ), проекция максимальной интенсивности (maximum intensity projection), фронтальная плоскость. Значительное уменьшение размеров очагов и уровня патологического накопления ^{18}F -фтордезоксиглюкозы в регионарных лимфатических узлах, костях и паракостальных мягких тканях (синие стрелки), свидетельствующее о снижении метаболической активности метастазов; б–г – аксиальные срезы опухоли в носоглотке (красные стрелки), положительная динамика: б – компьютерная томография с внутривенным контрастированием; в – ПЭТ; г – ПЭТ, совмещенная с компьютерной томографией

Fig. 2. Patient examination results after 6 courses of chemotherapy with cisplatin and docetaxel plus bisphosphonate therapy: а – positron emission tomography (PET) maximum intensity projection image, frontal plane. Significant reduction of accumulation of ^{18}F -fluorodeoxyglucose in regional lymph nodes, bones, and paracostal soft tissues (blue arrows), indicating decreased metabolic activity of metastases; б–г – axial sections of the tumor in the nasopharynx (red arrows), positive dynamics: б – contrast enhanced computed tomography (CT) scan; в – PET scan; г – PET/CT scan



Рис. 3. Пациент 4. Состояние после дистанционной лучевой терапии (облучения опухоли носоглотки, регионарных лимфатических узлов): а – позитронная эмиссионная томография (ПЭТ), проекция максимальной интенсивности (maximum intensity projection), фронтальная плоскость. Появление новых очагов патологического накопления радиофармпрепарата в костях (синие стрелки), шейных и правом подмышечном лимфатических узлах (зеленая стрелка), паравerteбральных мягких тканях и плевре слева (желтые стрелки), оболочках спинного мозга в грудном и поясничном отделах. В ранее выявленных очагах – положительная динамика; б–г – аксиальные срезы опухоли в носоглотке (красные стрелки), дальнейшая положительная динамика: б – компьютерная томография с внутривенным контрастированием; в – ПЭТ; г – ПЭТ, совмещенная с компьютерной томографией

Fig. 3. Patient examination results after external beam radiotherapy (for the nasopharyngeal tumor and regional lymph nodes): а – positron emission tomography (PET) maximum intensity projection image, frontal plane. New hypermetabolic lesions in the bones (blue arrows), cervical lymph nodes and right axillary lymph node (green arrow), paravertebral soft tissues, pleura on the left (yellow arrows), and spinal meninges in the thoracic and lumbar regions. Positive dynamics in the lesions identified earlier; б–г – axial sections of the tumor in the nasopharynx (red arrows), further positive dynamics: б – contrast enhanced computed tomography (CT) scan; в – PET scan; г – PET/CT scan

индукционную химиотерапию препаратами платины с добавлением бисфосфонатов. С декабря 2015 г. по апрель 2016 г. пациент прошел 6 курсов химиотерапии по схеме: цисплатин (75 мг/м²) + доцетаксел (75 мг/м²). Терапия бисфосфонатами длилась до апреля 2016 г.

На фоне химиотерапии в апреле 2016 г. по данным контрольной ПЭТ/КТ зарегистрировано уменьшение первичного очага и регионарных метастазов более чем на 75 % (см. рис. 2).

На 2-м этапе согласно клиническим рекомендациям проведена радикальная лучевая терапия. С мая по июль 2016 г. осуществляли дистанционное облучение зоны первичной опухоли носоглотки, зон регионарного метаста-

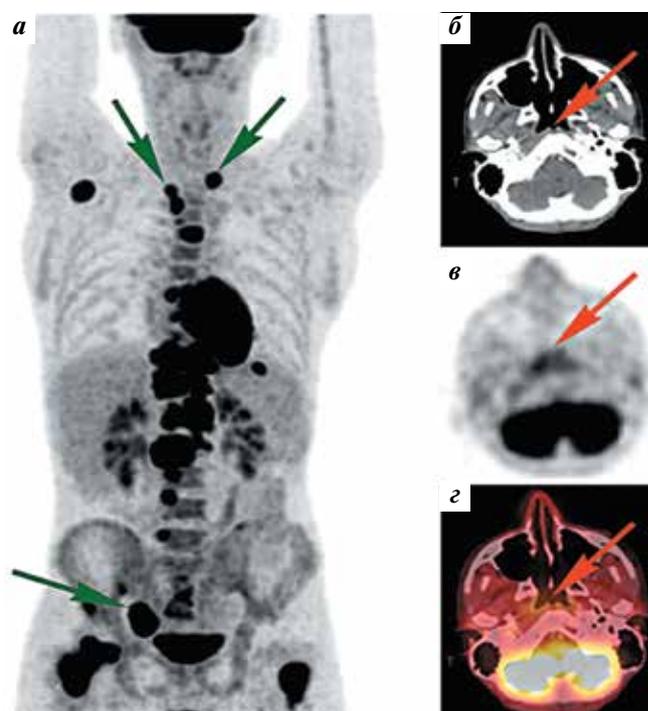


Рис. 4. Пациент 4. Состояние после полихимиотерапии (5 курсов по схеме карбоплатин + гемцитабин + цетуксимаб и 4 курсов по схеме паклитаксел + винорелбин): а – позитронная эмиссионная томография (ПЭТ), проекция максимальной интенсивности (maximum intensity projection), фронтальная плоскость. Увеличение ранее выявленных очагов патологического накопления радиофармпрепарата и появление новых в надключичных лимфатических узлах и лимфатических узлах средостения, наружном подвздошном лимфатическом узле справа (зеленые стрелки), паравerteбральных тканях, оболочках спинного мозга; б–г – аксиальные срезы на уровне носоглотки (красные стрелки), без отрицательной динамики: б – компьютерная томография с внутривенным контрастированием; в – ПЭТ; г – ПЭТ, совмещенная с компьютерной томографией

Fig. 4. Patient examination results after polychemotherapy (5 courses of carboplatin + gemcitabine + cetuximab and 4 courses of paclitaxel + vinorelbine): а – positron emission tomography (PET) maximum intensity projection image, frontal plane. Increase of the earlier detected lesions of focal [¹⁸F]-fluorodeoxyglucose uptake and emergence of new lesions in the supraclavicular lymph nodes and mediastinal lymph nodes, right external iliac lymph node (green arrows), paravertebral tissues, and spinal meninges; б–г – axial sections at the level of nasopharynx (red arrows), no negative dynamics: б – contrast enhanced computed tomography (CT) scan; в – PET scan; г – PET/CT scan

зирования с обеих сторон, ретрофарингеальных ЛУ, метастаза в области клювовидного отростка правой лопатки и X ребра слева.

В сентябре 2016 г. при контрольной ПЭТ/КТ выявлено прогрессирование заболевания: рост опухоли носоглотки и метастазов в ЛУ шеи, появление метастазов в плевре и коже волосистой части головы (рис. 3).

В связи с прогрессированием опухолевого процесса и хорошим первичным ответом опухоли на 1-ю линию химиотерапии было принято решение о проведении 2-й линии адъювантной химиотерапии. С сентября 2016 г. по февраль 2017 г. пациент прошел 5 курсов полихимиотерапии по схеме: карбоплатин (AUC 6) + гемцитабин



Рис. 5. Пациент Ч. Состояние после терапии ниволумабом: а – позитронная эмиссионная томография (ПЭТ), проекция максимальной интенсивности (maximum intensity projection), фронтальная плоскость. Появление очага повышенного накопления ^{18}F -фтордезоксиглюкозы книзу от рога подъязычной кости слева (желтая стрелка). Полный регресс метастазов в кости. Сохраняются очаги низкого накопления радиофармпрепарата в лимфатических узлах шеи (больше справа); б–г – аксиальные срезы на уровне носоглотки (красные стрелки), без отрицательной динамики; б – компьютерная томография с внутривенным контрастированием; в – ПЭТ; г – ПЭТ, совмещенная с компьютерной томографией

Fig. 5. Patient examination results after therapy with nivolumab: a – positron emission tomography (PET) maximum intensity projection image, frontal plane. New hypermetabolic lesion below the horn of the hyoid bone on the left (yellow arrow). Complete regression of bone metastases. There are still several lesions with lower metabolic activity in cervical lymph nodes (mainly on the right); б–г – axial sections at the level of nasopharynx (red arrows), no negative dynamics; б – contrast enhanced computed tomography (CT) scan; в – PET scan; г – PET/CT scan

(1000 мг/м^2) + цетуксимаб (450 мг/м^2 в 1-й день, далее 250 мг/м^2 еженедельно).

По данным контрольной ПЭТ/КТ в мае 2017 г. зарегистрирована отрицательная динамика – рост метастазов в шейных ЛУ. Было принято решение о продолжении химиотерапии. Проведено 4 курса полихимиотерапии по схеме: паклитаксел (175 мг/м^2) + винорелбин (25 мг/м^2).

В июле 2017 г. при контрольной ПЭТ/КТ отмечено прогрессирование опухолевого процесса – появление метастатических очагов в подмышечных областях, ЛУ средостения, паравerteбральных и лептоменингеальных ЛУ (см. рис. 4).

Ввиду отсутствия эффекта стандартных схем химиотерапии и прогрессирования процесса консилиум принял решение о назначении таргетной иммунотерапии ингибиторами PD-1. С июля по сентябрь 2017 г. было проведено 6 введений препарата ниволумаб в дозе 3 мг/кг с интервалом в 2 нед.

В ходе контрольной ПЭТ/КТ в октябре 2017 г. выявлен полный регресс метастазов в костях, сохранение очагов гиперметаболической активности в носоглотке, яремных ЛУ (рис. 5). В связи с выраженным ответом опухоли терапия ниволумабом продолжена до апреля 2018 г.

По данным контрольной ПЭТ/КТ в мае 2018 г. установлено, что сохраняются очаги накопления ^{18}F -фтордезоксиглюкозы с низкой метаболической активностью в носоглотке и ЛУ шеи. Принято решение о динамическом наблюдении.

При контрольной ПЭТ/КТ с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой в сентябре 2018 г. активной опухолевой ткани не обнаружено. С сентября 2018 г. по настоящее время состояние пациента характеризуется как стойкая ремиссия при отсутствии какой-либо терапии.

Заключение

Этот клинический случай демонстрирует высокую эффективность терапии диссеминированного плоскоклеточного рака носоглотки ингибиторами контрольных точек иммунного ответа.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136(5):E359–86. DOI: 10.1002/ijc.29210.
2. Pignon J.P., le Maître A., Maillard E., Bourhis J. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol* 2009;92(1):4–14. DOI: 10.1016/j.radonc.2009.04.014.
3. Cooper J.S., Pajak T.F., Forastiere A.A. et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2004;350(19):1937–44. DOI: 10.1056/NEJMoa032646.
4. Saloura V., Cohen E.E., Licitra L. et al. An open-label single-arm, phase II trial of zalutumumab, a human monoclonal anti-EGFR antibody, in patients with platinum-refractory squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Chemother Pharmacol* 2014;73(6):1227–39. DOI: 10.1007/s00280-014-2459-z.
5. Мудунов А.М., Нариманов М.Н., Сафаров Д.А. Новые возможности иммунотерапии в лечении распространенного рецидивного плоскоклеточного рака органов головы и шеи. *Опухоли головы и шеи* 2017;7(2):99–105. [Mudunov A.M., Narimanov M.N., Safarov D.A. New opportunities for immune therapy in patients with disseminated recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *Opukholi*

- golovy i shei = Head and Neck Tumors 2017;7(2):99–105. (In Russ.)).
DOI: 10.17650/2222-1468-2017-7-2-99-105.
6. Ferris R.L. Immunology and immunotherapy of head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2015;33(29):3293–304. DOI: 10.1200/JCO.2015.61.1509.
7. Topalian S.L., Drake C.G., Pardoll D.M. Immune checkpoint blockade: a common denominator approach to cancer therapy. *Cancer Cell* 2015;27(4):450–61. DOI: 10.1016/j.ccell.2015.03.001.
8. Li J., Jie H.B., Lei Y. et al. PD-1/SHP-2 inhibits Tc1/Th1 phenotypic responses and the activation of T cells in the tumor microenvironment. *Cancer Res* 2015;75(3):508–18. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-1215.
9. Badoual C., Hans S., Merillon N. et al. PD-1-expressing tumor-infiltrating T cells are a favorable prognostic biomarker in HPV-associated head and neck cancer. *Cancer Res* 2013;73(1):128–38. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-2606.
10. Concha-Benavente F., Srivastava R.M., Trivedi S. et al. Identification of the cell-intrinsic and -extrinsic pathways downstream of EGFR and IFN γ that induce PD-L1 expression in head and neck cancer. *Cancer Res* 2016;76(5):1031–43. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-15-2001.

Вклад авторов

Ю.М. Бычков: написание текста статьи;
А.М. Мудунов: написание текста статьи;
И.М. Гельфанд: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
Б.Г. Пхешхова: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
О.Д. Рыжова: интерпретация результатов позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией;
А.А. Ахундов: обзор публикаций по теме статьи;
В.З. Доброхотова: обзор публикаций по теме статьи;
М.Н. Нариманов: обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

Yu.M. Bychkov: article writing;
A.M. Mudunov: article writing;
I.M. Gelfand: reviewing of publications of the article's theme, article writing;
B.G. Pkshshkhova: reviewing of publications of the article's theme, article writing;
O.D. Ryzhova: interpretation of the results of positron emission tomography combined with computed tomography;
A.A. Akhundov: reviewing of publications of the article's theme,
V.Z. Dobrokhotova: reviewing of publications of the article's theme,
M.N. Narimanov: reviewing of publications of the article's theme.

ORCID авторов/ORCID of authors

Ю.М. Бычков/Yu.M. Bychkov: <https://orcid.org/0000-0002-0309-639X>
А.М. Мудунов/A.M. Mudunov: <https://orcid.org/0000-0003-1255-5700>
И.М. Гельфанд/I.M. Gelfand: <https://orcid.org/0000-0002-4496-6128>
Б.Г. Пхешхова/B.G. Pkshshkhova: <https://orcid.org/0000-0003-1448-1733>
О.Д. Рыжова/O.D. Ryzhova: <https://orcid.org/0000-0002-8483-0081>
А.А. Ахундов/A.A. Akhundov: <https://orcid.org/0000-0002-9543-990X>
В.З. Доброхотова/V.Z. Dobrokhotova: <https://orcid.org/0000-0001-5889-392X>
М.Н. Нариманов/M.N. Narimanov: <https://orcid.org/0000-0003-1806-8401>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.
Informed consent. The patient gave written informed consent to the publication of his data.

Статья поступила: 16.04.2019. **Принята к публикации:** 10.06.2019.
Article received: 16.04.2019. **Accepted for publication:** 10.06.2019.