

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



# ОПУХОЛИ ГОЛОВЫ и ШЕИ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ  
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ  
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ  
ЖУРНАЛ

*Оптимизация диагностики рака верхних дыхательных путей с помощью мультисенсорного газоаналитического комплекса и искусственного интеллекта*

*Среднесрочные онкологические результаты эндоскопических вмешательств в лечении злокачественных опухолей полости носа и придаточных пазух*

*Сравнительный анализ уровня экспрессии p16 и PD-L1 при плоскоклеточном раке ротоглотки и CUP-синдроме*

3  
2024

ТОМ 14 / VOL. 14

HEAD  
and  
NECK  
TUMORS

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

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

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



# Опухоли ГОЛОВЫ и ШЕИ

[www.ogsh.abvpress.ru](http://www.ogsh.abvpress.ru)

ежеквартальный

научно-практический  
рецензируемый  
журнал

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

## ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

## ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

## ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

*Насхлеташвили Давид Романович, к.м.н., старший научный сотрудник отделения нейроонкологии ФГБУ «НМИЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)*

О С Н О В А Н В 2 0 0 9 Г .

### Учредитель:

ООО «ИД «АБВ-пресс»

Издатель: ООО «ИД «АБВ-пресс»

115478 Москва, Каширское шоссе, 24, стр. 15

### 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](mailto:abv@abvpress.ru)

[www.abvpress.ru](http://www.abvpress.ru)

Статьи направлять на электронную

почту: [info@hnonco.ru](mailto:info@hnonco.ru) (с указанием

названия журнала)

### Редактор И.В. Пучкова

Корректор Р.В. Журавлева

Дизайн Е.В. Степанова

Верстка О.В. Гончарук

Служба подписки и распространения

И.В. Шургаева, +7 (499) 929-96-19,

[base@abvpress.ru](mailto:base@abvpress.ru)

Руководитель проекта

А.И. Беликова +7 (499) 929-96-19,

[belikova@abvpress.ru](mailto: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.

# 3

ТОМ 14  
'24

ISSN 2222-1468 (Print)

ISSN 2411-4634 (Online)

Опухоли головы и шеи.

2024. Том 14. № 3. 1–96.

© Оформление, верстка.

ООО «ИД «АБВ-пресс», 2024

Подписной индекс в каталоге

«Пресса России» – 82408.

Отпечатано в типографии

«Лайдер Принт». 142104, Подольск,

ст. Свердлова, 26.

Тираж 2000 экз. Бесплатно

[www.ogsh.abvpress.ru](http://www.ogsh.abvpress.ru)

**НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ**

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

**Чойзонов Евгений Лхаматренович**, д.м.н., профессор, академик РАН, директор Научно-исследовательского института онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН», член президиума Ассоциации онкологов России, председатель Ассоциации онкологов Сибири (Томск, Россия)

**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ**

**Матякин Евгений Григорьевич**, почетный член редакционной коллегии, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ (Москва, Россия)

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

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

**Бржезовский Виталий Жаннович**, д.м.н., старший научный сотрудник отдела опухолей головы и шеи 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, заведующий кафедрой онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, заведующий кафедрой онкологии и радиологии Уральской государственной медицинской академии дополнительного образования (Челябинск, Россия)

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

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

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

**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)

**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)

**Кутукова Светлана Игоревна**, д.м.н., профессор кафедры стоматологии хирургической и челюстно-лицевой хирургии, доцент кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, врач-онколог отделения № 10 (противоопухолевой лекарственной терапии) СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» (Санкт-Петербург, 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)

**Кочурова Екатерина Владимировна**, д.м.н., профессор кафедры челюстно-лицевой хирургии им. Н.Н. Бажанова Института стоматологии им. Е.В. Боровского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет) Минздрава России (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)

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

**Отнерубов 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» (Тамбов, Россия)

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

**Раджабова Замира Ахмед-Гаджиевна**, д.м.н., доцент, заведующая хирургическим отделением опухолей головы и шеи, научный сотрудник отделения торакальной онкологии 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 России (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 «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (Ростов-на-Дону, Россия)

#### РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

**Болотин Михаил Викторович**, д.м.н., старший научный сотрудник онкологического отделения хирургических методов лечения № 10 (опухолей головы и шеи) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

**Кропотов Михаил Алексеевич**, д.м.н., профессор, заведующий онкологическим отделением хирургических методов лечения № 10 (опухолей головы и шеи) ФГБУ «НМИЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

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

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

#### ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

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

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

**Ирадж Харирчи**, д.м.н., профессор кафедры хирургии Тегеранского университета медицинских наук, руководитель отделения опухолей головы и шеи научно-исследовательского центра, член правления Ассоциации хирургов Ирана (Тегеран, Иран)

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

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

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

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

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

#### РЕДАКТОР-КООРДИНАТОР

**Альмов Юрий Владимирович**, к.м.н., врач-онколог отделения абдоминальной онкологии № 4 (эндокринной хирургии) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, исполнительный директор Общероссийской общественной организации «Российское общество специалистов по опухолям головы и шеи» (Москва, Россия)

# ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

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

## 1. Общие правила

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

Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

Для рассмотрения рукописи редакции требуется письменное согласие каждого автора на обработку и распространение персональных данных в печатном и цифровом виде. Скан подписанного согласия необходимо загрузить как дополнительный файл в разделе «описание» при подаче статьи. Печатный подписанный вариант согласия необходимо отправить на адрес редакции.

## 2. Оформление данных о статье и авторах

Первая страница должна содержать:

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

Последняя страница должна содержать:

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

## 3. Оформление текста

Статьи принимаются в форматах doc, docx, rtf.

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

## 4. Объем статей (без учета иллюстраций и списка литературы)

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

**Описание клинических случаев** – не более 8 страниц.

**Обзор литературы** – не более 20 страниц.

**Краткие сообщения и письма в редакцию** – 3 страницы.

## 5. Резюме

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

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

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

## 6. Структура статей

Оригинальная статья должна содержать следующие разделы:

- введение,
- цель,
- материалы и методы,
- результаты,
- обсуждение,
- заключение (выводы),
- вклад всех авторов в работу,
- конфликт интересов для всех авторов (в случае его отсутствия необходимо указать: «Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов»),

- одобрение протокола исследования комитетом по биоэтике (с указанием номера и даты протокола),
- информированное согласие пациентов (для статей с авторскими исследованиями и описаниями клинических случаев),
- при наличии финансирования исследования – указать его источник (грант и т. д.),
- благодарности (раздел не является обязательным).

## 7. Иллюстративный материал

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

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

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

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

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

## 8. Единицы измерения и сокращения

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ).

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

## 9. Список литературы

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

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

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

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

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

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

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

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

## Общие положения:

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

**Материалы для публикации принимаются по адресу** [info@hnonco.ru](mailto:info@hnonco.ru) с обязательным указанием названия журнала.

**Полная версия требований представлена на сайте журнала.**

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

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

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



www.hnonco.ru

# HEAD and NECK tumors

quarterly  
peer-reviewed  
scientific and practical  
journal

www.ogsh.abvpress.ru

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

## EDITOR-IN-CHIEF

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

## DEPUTY SENIOR EDITOR

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

## EXECUTIVE SECRETARY

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

FOUNDED IN 2009

# 3

VOL. 14  
'24

**Founder:** PH "ABV-Press"

**Publisher:** PH "ABV-Press"  
24 Kashirskoe Shosse, Build. 15,  
Moscow 115478

**Издатель:** ООО «ИД «АБВ-пресс»  
115478 Москва, Каширское  
шоссе, 24, стр. 15

**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

**The articles shall be sent**  
by e-mail: info@hnonco.ru  
(the name of the journal must  
be indicated).

**Editor I.V. Puchkova**  
**Proofreader R.V. Zhuravleva**  
**Designer E.V. Stepanova**  
**Maker-up O.V. Goncharuk**

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

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

*The journal was registered  
at the Federal Service for Surveillance  
of Communications, Information  
Technologies, and Mass Media  
(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.  
2024. Vol. 14. No. 3. 1–96.

© Design, layout PH "ABV-Press",  
2024

Pressa Rossii catalogue index: 82408.

Printed at the printing house  
"LIDER PRINT" 142104,  
Russia, Moscow region, Podolsk,  
st. Sverdlova, 26.

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

## RESEARCH EDITORS

**Braunschweig, Till**, PhD, Head of Department, Institute of Pathology of University Hospital RWTH (Aachen, Germany)  
**Choinzonov, Evgeny L.**, MD, PhD, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences, Director of the Cancer Research Institute of the Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Member of the Presidium of the Russian Association of Oncologists, Chairman of the Association of Oncologists in Siberia (Tomsk, Russia)

## EDITORIAL BOARD

**Matiakin, Eugeny G.**, Honorary Member of the editorial board, MD, PhD, Professor, Honored Scientist of the Russian Federation (Moscow, Russia)  
**Avanesov, Anatoly M.**, MD, professor, Head of the Department of General and Clinical Stomatology at Peoples' Friendship University of Russia, member of the non-governmental organization "International Higher Education Academy of Sciences" (Moscow, Russia)  
**Aleshin, Vladimir A.**, MD, PhD, Senior Research Fellow at the neurooncology Department of the N.N. Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)  
**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)  
**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, Head of the Oncology, Radiation Diagnosis and Radiotherapy Department of South Ural State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Head of Oncology and Radiology Department of the Ural State Academy of Advanced Medical Education (Chelyabinsk, Russia)  
**Vikhlyanov, Igor V.**, MD, PhD, Chief Physician of Altai Regional Oncology Center (Barnaul, Russia)  
**Dayhes, Nikolay A.**, MD, PhD, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor, Director of the National Medical Research Center of Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency of Russia, Chief Freelance Otolaryngologist of the Ministry of Health of Russia, Honored Worker of Health of the Russian Federation, Member of the Russian Public Organization "League of Nation's Health", Member of the Presidium of the Board of the Russian Scientific Community of Otolaryngologists, Corresponding Member of the International Academy of Otolaryngology, Head and Neck Surgery, Member of the Expert Committee of the "Best Doctor of the Year" Award, Chairman of the Board of Trustees of the Medical Association of the Southern Federal District (Moscow, Russia)  
**Dvornichenko, Viktoria V.**, MD, PhD, Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Best Oncologist of Russia (2004), President of Irkutsk Regional Oncology Center, Head of the Oncology Department of Irkutsk State Medical Academy of Post-graduate Education – branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Chief Oncologist of Siberian Federal District (Irkutsk, Russia)  
**Zadarenko, 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)  
**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)  
**Kutukova, Svetlana I.**, MD, Professor of the Department of Dentistry of Surgical and Maxillofacial Surgery, Associate Professor of the Department of Oncology of the Pavlov University of the Ministry of Health of Russia, Oncologist of the Department No. 10 (Antineoplastic Drug Therapy) of the Petersburg City Clinical Oncological Dispensary (St. Petersburg, 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)  
**Kochurova, Ekaterina V.**, MD, Professor of the Department of Maxillofacial Surgery named after N.N. Bazhanov of the Institute of Dentistry named after E.V. Borovsky, I.M. Sechenov University, Ministry of Health of Russia (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)  
**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 Specialists, member of the Russian Problem Commission and the Expert Council for Head and Neck Tumors, member of ESMO, RUSSCO and 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., MD, 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, Professor of the Department of Plastic Surgery with the course of Ophthalmology of RUDN University, Associate Professor of the Department of Oncology, Radiotherapy and Plastic Surgery of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)**

**Radzhabova, Zamira A.-G., MD, PhD, Associate Professor, Chief of Head and Neck Surgery Department, Researcher at the Department of Thoracic Oncology of N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (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 National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Rostov-on-Don, 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)**

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

**Bolotin, Mikhail V., MD, Senior Researcher at the Department of Surgical Treatment No. 10 (Head and Neck Tumors) of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)**

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

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

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

#### FOREIGN EDITORS

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

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

**Iraj, Harirchi, MD, Professor of the Surgery Department of the Tehran Medical University, Head of the Head and Neck Tumors Division of the National Research Center, board member of the Iranian Association of Surgeons (Tehran, Iran)**

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

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

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

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

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

#### EDITORIAL COORDINATOR

**Alymov, Yuriy V., PhD, Oncologist of the Department of Abdominal Oncology No. 4 (Endocrine Surgery) of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia, Chief Operating Officer of the all-Russian non-governmental organization “Russian Society of Specialists in Head and Neck Tumors” (Moscow, Russia)**

## ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВЫ И ШЕИ

*И.А. Филиппов, М.С. Шведский, Е.А. Гайсина, Л.А. Бахова*

**Положительные результаты лечения аденокистозной карциномы околоушной слюнной железы леватинобимом . . . . . 10**

*Д.Е. Кульбакин, Е.Л. Чойнзонов, И.К. Федорова, Е.В. Обходская, А.В. Обходский, В.О. Цхай, Е.А. Смолина, Е.О. Родионов, Д.В. Подолько, В.И. Сачков, В.И. Чернов*

**Оптимизация диагностики рака верхних дыхательных путей на основе газоанализа выдыхаемого воздуха . . . . . 14**

*Р.А. Султанов, Р.С. Джинджихадзе, А.В. Поляков, В.С. Гаджиагаев, А.Д. Зайцев, Э.И. Сялямова*

**Ближайшие и отдаленные результаты микрохирургического лечения менингиом намета мозжечка . . . . . 22**

*М.В. Болотин, А.М. Мудунов, А.Э. Рапортинова, Д.А. Пешко*

**Среднесрочные онкологические результаты эндоскопических вмешательств при злокачественных опухолях полости носа и придаточных пазух . . . . . 30**

*М.И. Соколова, В.И. Павлова, А.О. Гузь, А.В. Симонов*

**Сравнительный анализ уровня экспрессии p16 и PD-L1 при плоскоклеточном раке ротоглотки и CUP-синдроме . . . . . 41**

## ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

*В.М. Мерабишвили, З.А-Г. Раджабова, А.Б. Васильев, А.Л. Попова, М.А. Раджабова, Д.А. Чуглова, А.С. Митрофанов*

**Распространенность и выживаемость больных со злокачественными новообразованиями носоглотки (С11) (клинико-популяционное исследование) . . . . . 49**

## ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

*М.А. Ильина, С.А. Кравицов*

**Способы реконструкции слизистой оболочки полости рта у онкологических больных . . . . . 64**

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

*Д.Р. Ибрагимов, Д.В. Юлдашев, Т.М. Мурасов, С.С. Казбулатов*

**Клинический случай лечения злокачественной хемодектомы с протезированием сонной артерии . . . . . 77**

*Е.В. Кочурова, О.И. Панферова, Е.О. Кудасова, Е.В. Ижнина, О.С. Гуйтер, Д.В. Ермолин*

**Влияние состояния полости рта на экспрессию биомаркеров слюны у пациентов с патологией слизистой оболочки полости рта . . . . . 83**

## РЕЗОЛЮЦИЯ

**Резолюция по итогам экспертного совета на тему «Актуальные проблемы лечения рака носоглотки» . . . . . 92**

## DIAGNOSIS AND TREATMENT OF HEAD AND NECK TUMORS

*I.A. Filippov, M.S. Shvedsky, E.A. Gaisina, L.A. Bakhova***Positive results of treatment of adenocystic carcinoma of the parotid salivary gland with lenvatinib . . . . . 10***D.E. Kulbakin, E.L. Choinzonov, I.K. Fedorova, E.V. Obkhodskaya, A.V. Obkhodsky, V.O. Tskhay, E.A. Smolina, E.O. Rodionov, D.V. Podolko, V.I. Sachkov, V.I. Chernov***Optimization of upper respiratory tract cancer diagnosis method based on exhaled breath gas analysis . . . . . 14***R.A. Sultanov, R.S. Dzhindzhikhadze, A.V. Polyakov, V.S. Gadzhiagaev, A.D. Zaitsev, E.I. Salyamova***Immediate and long-term results of microsurgical resection of tentorial meningiomas . . . . . 22***M.V. Bolotin, A.M. Mudunov, A.E. Raportinova, D.A. Peshko***Medium-term oncological outcome endoscopic surgery malignant tumors of the nasal cavity and paranasal sinuses . . . . . 30***M.I. Sokolova, V.I. Pavlova, A.O. Guz, A.V. Simonov***Comparative analysis of the expression of p16, PD-L1 in squamous cell carcinoma of the oropharynx and CUP syndrome . . . . . 41**

## ORIGINAL REPORT

*V.M. Merabishvili, Z.A.-G. Radzhabova, A.B. Vasil'ev, A.L. Popova, M.A. Radzhabova, D.A. Chuglova, A.S. Mitrofanov***Prevalence and survival of patients with nasopharyngeal malignancies (C11) (clinical and population-based study). . . . . 49**

## REVIEW REPORT

*M.A. Ilina, S.A. Kravtsov***Oral mucosa reconstruction methods in cancer patients . . . . . 64**

## CLINICAL CASE

*D.R. Ibragimov, D.V. Yuldashev, T.M. Murasov, S.S. Kazbulatov***Clinical case of malignant paraganglioma treatment involving carotid artery replacement with a prosthesis . . . . . 77***E.V. Kochurova, O.I. Panferova, E.O. Kudasova, E.V. Izhnina, O.S. Guyter, D.V. Ermolin***The effect of oral cavity condition on expression of saliva biomarkers in patients with oral mucosa pathology . . . . . 83**

## RESOLUTION

**Resolution based on the results of Council meetings on the topic "Current problems in the treatment of nasopharyngeal cancer". . . . . 92**

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-3-10-13>

# Положительные результаты лечения аденокистозной карциномы околоушной слюнной железы леватинибом

**И.А. Филиппов<sup>1</sup>, М.С. Шведский<sup>2</sup>, Е.А. Гайсина<sup>1,2</sup>, Л.А. Бахова<sup>1,2</sup>**<sup>1</sup>ГАОУЗ ТО «Многопрофильный медицинский клинический центр «Медицинский город»; Россия, 625041 Тюмень, ул. Барнаульская, 32;<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 625023 Тюмень, ул. Одесская, 54**Контакты:** Максим Сергеевич Шведский [Shvedsky99@gmail.com](mailto:Shvedsky99@gmail.com)

Злокачественные опухоли слюнных желез составляют 3–5 % всех случаев рака головы и шеи. Аденокистозные карциномы – это злокачественные новообразования, которые чаще всего возникают из больших и малых слюнных желез. Заболевание характеризуется прогрессирующим течением с локальными и отдаленными рецидивами.

В статье представлен клинический случай успешного лечения леватинибом в субоптимальных дозах аденокистозной карциномы околоушной слюнной железы.

**Ключевые слова:** аденокистозная карцинома, леватиниб, тирозинкиназный ингибитор, таргетная терапия, околоушная слюнная железа

**Для цитирования:** Филиппов И.А., Шведский М.С., Гайсина Е.А., Бахова Л.А. Положительные результаты лечения аденокистозной карциномы околоушной слюнной железы леватинибом. Опухоли головы и шеи 2024;14(3):10–3. DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-3-10-13>

## Positive results of treatment of adenocystic carcinoma of the parotid salivary gland with lenvatinib

**I.A. Filippov<sup>1</sup>, M.S. Shvedsky<sup>2</sup>, E.A. Gaisina<sup>1,2</sup>, L.A. Bakhova<sup>1,2</sup>**<sup>1</sup>Multidisciplinary Medical Clinical Center “Medical City”; 32 Barnaulskaya St., Tyumen 625041, Russia;<sup>2</sup>Tyumen State Medical University, Ministry of Health of Russia; 54 Odesskaya St., Tyumen 625023, Russia**Contacts:** Maxim Sergeevich Shvedsky [Shvedsky99@gmail.com](mailto:Shvedsky99@gmail.com)

Malignant tumors of the salivary glands account for 3–5 % of all head and neck cancers. Adenocystic carcinomas are malignant neoplasms that most often arise from large and small salivary glands. The disease is characterized by a progressive course with local and distant relapses.

The article presents a clinical case of successful treatment with lenvatinib in suboptimal doses of adenocystic carcinoma of the parotid salivary gland.

**Keywords:** adenocystic carcinoma, lenvatinib, tyrosine kinase inhibitor, targeted therapy, parotid salivary gland

**For citation:** Filippov I.A., Shvedsky M.S., Gaisina E.A., Bakhova L.A. Positive results of treatment of adenocystic carcinoma of the parotid salivary gland with lenvatinib. Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2024;14(3):10–3. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-3-10-13>

## Введение

Злокачественные опухоли слюнных желез составляют 3–5 % всех злокачественных новообразований головы и шеи. Аденокистозные карциномы (АКК) — редкие злокачественные новообразования, которые чаще всего происходят из больших и малых слюнных желез [1].

Хирургические подходы в сочетании с лучевой терапией продолжают оставаться основной стратегией лечения раннего и местно-распространенного рака слюнных желез [2]. Заболевание характеризуется агрессивным течением, проявляющимся высокой частотой развития локальных и отдаленных рецидивов. В последнее время отмечаются успехи в лекарственном лечении данной патологии, обусловленные появлением новых таргетных и иммунотерапевтических препаратов, однако данные об их эффективности ограничены [2].

В эпоху персонализированной медицины выполнение молекулярного тестирования становится обязательным, оно играет ключевую роль в принятии терапевтических решений [3]. В стандарт обследования входит определение экспрессии HER2/neo (HER2 — рецептор эпидермального фактора роста типа 2), рецепторов андрогенов, транслокации NTRK (gene fusion), мутаций в генах *BRAF*.

Многообещающей молекулярной мишенью является и транскрипционный фактор MYB, встречающийся в большинстве АКК, функциональное значение которого заключается в участии в клеточной пролиферации, апоптозе, дифференцировке и усилении регуляции нескольких факторов роста и ангиогенеза, способствующих аутокринной активации рецепторов фактора роста фибробластов (FGFR) и фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR). Продолжаются исследования, нацеленные на MYB (MYPHISMO; NCT03287427) [4]. Кроме того, изучаются 2 препарата — CB103, который воздействует на факторы транскрипции онкогена *NOTCH* (NCT03422679), и AL101, ингибирующий  $\gamma$ -секретазу (ACCURACY; NCT03691207) [5].

Тирозинкиназные ингибиторы обладают значительной ингибирующей активностью в отношении VEGFR, FGFR, KIT, рецепторов тромбоцитарного фактора роста (PDGFR)  $\alpha$  и  $\beta$  и RET, которые связаны с транскрипционным фактором MYB [6]. Результаты исследований показали умеренную эффективность лечения: частота объективных ответов — до 15 % [7–10]. Ленватиниб — пероральный многоцелевой препарат, одобренный для лечения прогрессирующего радио- и резистентного рака щитовидной железы и неоперабельной гепатоцеллюлярной карциномы.

Представляем клинический случай успешного лечения ленватинибом АКК околоушной слюнной железы.

## Клинический случай

*Пациентка П., 51 год, в октябре 2022 г. обратилась в Многопрофильный медицинский клинический центр «Медицинский город» (г. Тюмень) с жалобами на образование в околоушной области, которое заметила в 2019 г. Выполнена тонкоигольная аспирационная биопсия, подтвердившая доброкачественный процесс. В ноябре 2022 г. пациентке была проведена резекция левой околоушной слюнной железы. Морфологическая картина соответствует цистаденоидной (аденокистозной) карциноме слюнной железы (заключение № 8200/3).*

*Выполнено молекулярное тестирование. Определена экспрессия лиганда рецептора программируемой клеточной гибели 1 (PD-L1) (клон SP263, Ventana): CPS (отношение количества клеток, которые имеют на своей поверхности PD-L1, к общему количеству опухолевых клеток) < 1. Микросателлитная нестабильность с помощью иммуногистохимического анализа не выявлена. HER2/neo 0+. Мутации в генах *BRAF* и экспрессия рецепторов андрогенов не обнаружены.*

*Согласно решению мультидисциплинарного консилиума от 18.01.2023 пациентка получила полный курс химиолучевой терапии цисплатином: послеоперационный курс дистанционной лучевой терапии по запланированной программе (левая околоушная слюнная железа — разовая очаговая доза (РОД) 2 Гр, № 35, суммарная очаговая доза (СОД) 70 Гр, лимфатические узлы шеи слева — РОД 2 Гр, № 25, СОД 50 Гр в формате объемно-модулированного облучения (VMAT) 5 раз в неделю на линейном ускорителе электронов Varian Halcyon). Контроль позиционирования пациентки на лечебном столе ускорителя осуществлен с помощью системы трехмерной рентгеновской визуализации Cope Beat CT.*

*В декабре 2023 г. пациентка обратилась в медицинский центр с жалобами на боли в животе, в связи с чем было проведено дообследование. По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости в правой и левой долях печени выявлены узловые образования размерами до 140 × 130 мм с неровными, нечеткими контурами, неоднородной структуры, занимающие практически всю паренхиму печени. Диагноз гепатомегалия.*

*В январе 2024 г. пациентке выполнена чрескожная пункционная биопсия образования печени. Морфологическая картина с учетом места забора материала и данных иммуногистохимического исследования (№ M8200/6) соответствовала метастазу в ткань печени АКК.*

*Согласно решению мультидисциплинарного консилиума от 23.01.2024 с 30.01.2024 по 12.03.2024 из запланированных 6–8 курсов полихимиотерапии пациентке проведены 3 курса по схеме PC. В ходе лечения отмечались нежелательные явления: лекарственная полинейропатия, нестабильность артериального давления (в межкурсовом интервале), преимущественно за счет его снижения,*

лейкопения III степени. Проводилась стимуляция гранулоцитарно-макрофагальными колониестимулирующими факторами, которая имела положительный эффект.

По данным контрольной компьютерной томографии органов брюшной полости от 26.03.2024 выявлена отрицательная динамика за счет увеличения размеров метастатических очагов в печени до 288 мм. С учетом массивного опухолевого поражения печени и прогрессирования АКК околоушной слюнной железы опухоль демонстрировала первичную химиорезистентность, отсутствовали значимые молекулярные предикторы эффективности иммунотерапии. Функция печени оставалась сохранной.

С 27.03.2024 проводилась терапия лenvатинибом в дозе 12 мг/сут ежедневно, длительно — до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности. По данным компьютерной томографии органов брюшной полости от 26.06.2024 на фоне лечения отмечалась положительная динамика за счет уменьшения размеров метастатических очагов печени до 263 мм, процесса незавершенного лекарственного патоморфоза.

Пациентка продолжает получать терапию лenvатинибом, лечение переносит удовлетворительно, побочных эффектов не наблюдается.

## Обсуждение

В настоящий момент данные о возможности применения тирозинкиназного ингибитора лenvатиниба в качестве терапевтической опции лечения АКК слюнных желез ограничены. Представлены отдельные клинические наблюдения и исследование II фазы, объем которых невелик (17–32 пациента) [11, 12]. Согласно

результатам этих работ при применении стартовой дозы препарата 24 мг частичного ответа на лечение достигают лишь 12–15 % больных. С учетом клинических данных, массивного метастатического поражения печени, объема проведенной ранее терапии и результатов исследования II фазы [11], в котором 23 из 32 пациентов потребовалась редукция доз, а 18 из 32 — отмена терапии, в нашем случае было решено начать лечение лenvатинибом в стартовой дозе 12 мг. По данным первого контрольного обследования на фоне приема препарата через 3 мес удалось достичь положительной динамики. Этот факт свидетельствует о том, что применение лenvатиниба в более низких дозах, чем это представлено в исследованиях, позволяет уменьшить вероятность развития нежелательных явлений и получить объективный ответ на лечение. Главными факторами, позволившими принять решение о назначении данного препарата пациентке, были отрицательный PD-L1-статус, микросателлитная стабильность, отсутствие экспрессии HER2/neo и рецепторов андрогенов, BRAF дикого типа.

## Заключение

В поисках эффективной терапии АКК достигнуты определенные успехи. С учетом клинических данных можно предполагать, что воздействие на ангиогенез, путь FGFR и микроокружение опухоли могут стать стандартом лечения пациентов с рецидивирующим и/или метастатическим АКК. Таким образом, тирозинкиназные ингибиторы представляют собой многообещающую альтернативу стандартной полихимиотерапии.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Boyle T.A.C., Laurent S., Semus S., Joseph N. Epidemiology of adenoid cystic carcinoma in the United States. *JCO* 2020;38(15):e13600. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15\_suppl.e13600
2. Fang Y., Peng Z., Wang Y. et al. Current opinions on diagnosis and treatment of adenoid cystic carcinoma. *Oral Oncol* 2022;130:105945. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2022.105945
3. Su M., Zhang Z., Zhou L. et al. Proteomics, personalized medicine and cancer. *Cancers* 2021;13(11):2512. DOI: 10.3390/cancers13112512
4. Alfieri S., Granata R., Bergamini C. et al. Systemic therapy in metastatic salivary gland carcinomas: A pathology-driven paradigm? *Oral Oncol* 2017;66:58–63. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2016.12.016
5. Ferrarotto R., Wirth L.J., Muzaffar J. et al. 919MO ACCURACY a phase II trial of AL101, a selective gamma secretase inhibitor, in subjects with recurrent/metastatic (R/M) adenoid cystic carcinoma (ACC) harboring Notch activating mutations (Notchmut). *Ann Oncol* 2020;31(4):S663. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.08.1034
6. Yamamoto Y., Matsui J., Matsushima T. et al. Lenvatinib, an angiogenesis inhibitor targeting VEGFR/FGFR, shows broad antitumor activity in human tumor xenograft models associated with microvessel density and pericyte coverage. *Vasc Cell* 2014;6:18. DOI: 10.1186/2045-824X-6-18
7. Chau N.G., Hotte S.J., Chen E.X. et al. A phase II study of sunitinib in recurrent and/or metastatic adenoid cystic carcinoma (ACC) of the salivary glands: current progress and challenges in evaluating molecularly targeted agents in ACC. *Ann Oncol* 2012;23(6):1562–70. DOI: 10.1093/annonc/mdr522
8. Dillon P.M., Petroni G.R., Horton B.J. et al. A Phase II study of dovitinib in patients with recurrent or metastatic adenoid cystic carcinoma. *Clin Cancer Res* 2017;23(15):4138–45. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-2942
9. Thomson D.J., Silva P., Denton K. et al. Phase II trial of sorafenib in advanced salivary adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 2015;37(2):182–7. DOI: 10.1002/hed.23577
10. Wong S.J., Karrison T., Hayes D.N. et al. Phase II trial of dasatinib for recurrent or metastatic c-KIT expressing adenoid cystic carcinoma and for nonadenoid cystic malignant salivary tumors. *Ann Oncol* 2016;27(2):318–23. DOI: 10.1093/annonc/mdv537
11. Tchekmedyan V., Sherman E.J., Dunn L. et al. Phase II study of lenvatinib in patients with progressive, recurrent or metastatic adenoid cystic carcinoma. *JCO* 2019;37(18):1529–37. DOI: 10.1200/JCO.18.01859
12. Mohamadpour M., Sherman E.J., Kriplani A. et al. A phase II study of lenvatinib plus pembrolizumab in patients with progressive, recurrent/metastatic adenoid cystic carcinoma. *JCO* 2023;41(16):6048. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.16\_suppl.6048

**Вклад авторов**

И.А. Филиппов, М.С. Шведский: написание текста статьи;  
Е.А. Гайсина: редактирование, обзор публикаций по теме статьи;  
Л.А. Бахова: обзор публикаций по теме статьи.

**Authors' contributions**

I.A. Filippov, M.S. Shvedsky: article writing;  
E.A. Gaisina: editing, review of publications on the topic of the article;  
L.A. Bakhova: review of publications on the topic of the article.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

И.А. Филиппов / I.A. Filippov: <https://orcid.org/0009-0009-9573-6478>  
М.С. Шведский / M.S. Shvedsky: <https://orcid.org/0000-0002-8854-2773>  
Л.А. Бахова / L.A. Bakhova: <https://orcid.org/0000-0002-8918-6264>

**Конфликт авторов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Funding.** The work was performed without external funding.

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики.** Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

**Compliance with patient rights and principles of bioethics.** The patient gave written informed consent to the publication of her data.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-3-14-21>

# Оптимизация диагностики рака верхних дыхательных путей на основе газоанализа выдыхаемого воздуха

Д.Е. Кульбакин<sup>1</sup>, Е.Л. Чойнзонов<sup>1</sup>, И.К. Федорова<sup>1</sup>, Е.В. Обходская<sup>2</sup>, А.В. Обходский<sup>2,3</sup>, В.О. Цхай<sup>1</sup>, Е.А. Смолина<sup>1</sup>, Е.О. Родионов<sup>1</sup>, Д.В. Подолько<sup>1</sup>, В.И. Сачков<sup>2</sup>, В.И. Чернов<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; Россия, 634009 Томск, пер. Кооперативный, 5;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет»; Россия, 634050 Томск, пр-кт Ленина, 36;

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет»; Россия, 634050 Томск, пр-кт Ленина, 30

**Контакты:** Денис Евгеньевич Кульбакин [kulbakin\\_d@mail.ru](mailto:kulbakin_d@mail.ru)

**Введение.** Опухоли головы и шеи составляют около 7 % всех злокачественных новообразований. В области головы и шеи опухолевый процесс чаще всего локализуется на языке (25–40 %) и дне полости рта (15–20 %). В большинстве случаев установление диагноза, особенно на ранних стадиях заболевания, основывается на клинической и гистопатологической оценках опухолевого процесса. Однако в последнее время приобретают актуальность разработка и внедрение неинвазивных методов ранней диагностики опухолей верхних дыхательных путей за счет выявления патогномичных летучих маркеров опухолевого процесса в выдыхаемом воздухе.

**Цель исследования** – оценка диагностической точности сенсорного газоаналитического аппарата и искусственной нейронной сети при исследовании образцов выдыхаемого газа, полученных от больных раком орофарингеальной области, гортани и гортаноглотки, а также поиск оптимальных условий забора исследуемых проб.

**Материалы и методы.** В исследование включены 28 пациентов с раком орофарингеальной области, гортани и гортаноглотки, а также 25 здоровых добровольцев. Предлагаемый метод основан на анализе проб выдыхаемого газа исследуемых лиц с помощью разработанного авторами диагностического прибора, основанного на детекции летучих соединений во вдыхаемом воздухе с помощью набора полупроводниковых сенсоров с последующим нейросетевым анализом. Пробы выдыхаемого воздуха забирали двумя способами: утром натощак до проведения повседневных гигиенических процедур и физической активности (подготовленные пробы) и на фоне привычного образа жизни, питания и гигиены без ограничений перед сдачей пробы (неподготовленные пробы).

**Результаты.** По сигналам с данных сенсоров нейронная сеть проводила классификацию и выявление пациентов со злокачественными новообразованиями. Точность подготовленных проб у здоровых добровольцев и больных раком орофарингеальной области, гортани и глотки составила 79,17 %, неподготовленных – 84,09 %.

**Заключение.** Отмечена высокая диагностическая точность разработанного метода неинвазивной диагностики злокачественных опухолей орофарингеальной области, гортани и гортаноглотки по образцам выдыхаемого воздуха, которая не требует специальной подготовки обследуемых для отбора проб.

**Ключевые слова:** рак орофарингеальной области, рак гортани, рак глотки, неинвазивная диагностика рака, выдыхаемый воздух, сенсорная газоаналитическая система, нейронная сеть

**Для цитирования:** Кульбакин Д.Е., Чойнзонов Е.Л., Федорова И.К. и др. Оптимизация диагностики рака верхних дыхательных путей на основе газоанализа выдыхаемого воздуха. Опухоли головы и шеи 2024;14(3):14–21.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-3-14-21>

## Optimization of upper respiratory tract cancer diagnosis method based on exhaled breath gas analysis

D.E. Kulbakin<sup>1</sup>, E.L. Choinzonov<sup>1</sup>, I.K. Fedorova<sup>1</sup>, E.V. Obkhodskaya<sup>2</sup>, A.V. Obkhodsky<sup>2,3</sup>, V.O. Tskhay<sup>1</sup>, E.A. Smolina<sup>1</sup>, E.O. Rodionov<sup>1</sup>, D.V. Podolko<sup>1</sup>, V.I. Sachkov<sup>2</sup>, V.I. Chernov<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; 5 Kooperativny Pereulok, Tomsk 634009, Russia;

<sup>2</sup>National Research Tomsk State University; 36 Lenina Prospekt, Tomsk 634050, Russia;

<sup>3</sup>Tomsk Polytechnic University; 30 Lenin Prospekt, Tomsk 634050, Russia

**Contacts:** Denis Evgenievich Kulbakin [kulbakin\\_d@mail.ru](mailto:kulbakin_d@mail.ru)

**Introduction.** Head and neck tumors comprise about 7 % of all malignant neoplasms. In the head and neck area, tumors are usually located on the tongue (25–40 %) and floor of mouth (15–20 %). In the majority of cases, diagnosis, especially at early disease stages, is based on clinical and histopathological evaluation of tumor process. However, recently development and implementation of non-invasive techniques of early diagnosis of upper respiratory tract tumors through detection of pathognomonic volatile tumor markers in the exhaled air has become topical.

**Aim.** To evaluate diagnostic accuracy of sensory gas analysis device and artificial neural network for examination of exhaled gas samples from patients with oropharyngeal, laryngeal, laryngopharyngeal cancer and to establish the optimal conditions for sampling.

**Materials and methods.** The study included 28 patients with oropharyngeal, laryngeal, laryngopharyngeal cancers and 25 healthy volunteers. The proposed technique is based on analysis of samples of exhaled gas from the studied individuals using a diagnostic device developed by the authors. The device detects volatile compounds in the exhaled air using a set of semiconductor sensors with subsequent analysis by a neural network. The exhaled air was sampled using two methods: in the morning in the fasted state before daily hygienic procedures and physical activity (prepared samples) and in the context of everyday life, nutrition and hygiene without restrictions before sampling (non-prepared samples).

**Results.** Based on the signals from the sensors, the neural network classified and detected patients with malignant tumors. Accuracy of the prepared samples from healthy volunteers and patients with oropharyngeal, laryngeal, laryngopharyngeal cancers was 79.17 %, of non-prepared – 84.09 %.

**Conclusion.** High diagnostic accuracy of the developed technique of non-invasive diagnosis of malignant tumors of the oropharyngeal, laryngeal, laryngopharyngeal areas using exhaled air samples which does not require special preparation of the studied samples was demonstrated.

**Keywords:** oropharyngeal cancer, laryngeal cancer, pharyngeal cancer, non-invasive cancer diagnosis, exhaled breath, sensory gas analysis system, neural network

**For citation:** Kulbakin D.E., Choinzonov E.L., Fedorova I.K. et al. Optimization of upper respiratory tract cancer diagnosis method based on exhaled breath gas analysis. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2024;14(3): 14–21. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-3-14-21>

## Введение

Опухоли головы и шеи составляют около 7 % всех злокачественных новообразований (ЗНО) [1]. Ежегодно в мире регистрируется свыше 0,5 млн новых случаев злокачественных опухолей головы и шеи, от которых умирают более 270 тыс. человек. Опухоли головы и шеи являются серьезной проблемой в связи с высокими заболеваемостью и смертностью, а также с экономическим влиянием [2] и снижением качества жизни пациентов [3].

Наиболее распространенным типом ЗНО головы и шеи является плоскоклеточный рак полости рта; ежегодно выявляют около 350 тыс. новых случаев этого заболевания. В области головы и шеи опухолевый процесс чаще всего локализуется на языке (25–40 %) и дне полости рта (15–20 %). В большинстве случаев опухоли головы и шеи диагностируют на поздних стадиях (III и IV) из-за визуальной недоступности и отсутствия специфических симптомов. Опухоли, локализующиеся на визуально доступных участках, таких как кожа, реже выявляют на поздних стадиях в связи с выраженностью опухолевого процесса и наличием симптомов [4].

Стадия заболевания связана с прогнозом. При опухолях III и IV стадий 5-летняя общая выживаемость составляет менее 50 %, тогда как при опухолях I стадии – примерно 80 % [5]. Таким образом, поздние установление диагноза и начало лечения ухудшают прогноз заболевания [6].

Несмотря на большое значение рентгенологических методов (компьютерная (КТ), магнитно-резонансная (МРТ), позитронная эмиссионная томографии) в своевременной диагностике опухолей головы и шеи [7], зачастую установление диагноза, особенно на ранних стадиях заболевания, основывается на клинической и гистопатологической оценках опухолевого процесса [1]. Биопсийный материал получают посредством шипковой, инцизионной, пункционной и эксцизионной биопсий или тонкоигольной аспирационной биопсии; выбор метода во многом зависит от локализации опухоли [8].

На сегодняшний день инцизионная биопсия по-прежнему является «золотым стандартом» выявления опухолей головы и шеи, однако задача поиска эффективного и общедоступного метода минимально

инвазивной диагностики, сопоставимой с морфологическими методами, не потеряла своей актуальности. В связи с этим ведется поиск биомаркеров: исследуется слюна на наличие биомаркеров плоскоклеточного рака полости рта, определяются циркулирующие опухолевые ДНК, внеклеточные везикулы, микроРНК и циркулирующие опухолевые клетки [9, 10].

В последнее время растет интерес к разработке и использованию так называемой дыхательной биопсии с целью ранней диагностики опухолей головы и шеи. Данный неинвазивный и относительно простой метод подразумевает исследование образцов выдыхаемого воздуха для выявления патогномичных летучих маркеров опухолевого процесса [11] и может предоставить ценную информацию о метаболических изменениях в организме, вызванных этим процессом. Летучие маркеры ЗНО образуются в организме разными способами, в том числе в результате дисбиоза микрофлоры полости рта, дыхательных путей и кишечника, а также в результате тканевого метаболизма, который при наличии ЗНО может отличаться от физиологической нормы [12, 13]. Кроме того, актуально исследование условий, при которых осуществляется забор образцов выдыхаемого газа. Есть предположение, что использование различных бытовых гигиенических и парфюмерных средств, а также прием пищи и ее характер оказывают влияние на результаты анализа выдыхаемой газовой смеси, проводимого с целью диагностики тех или иных заболеваний.

**Цель исследования** — оценка диагностической точности сенсорного газоаналитического аппарата и искусственной нейронной сети при исследовании образцов выдыхаемого газа, полученных от больных раком орофарингеальной области, гортани и гортаноглотки, а также поиск оптимальных условий забора исследуемых проб.

### Материалы и методы

Согласно разработанной ранее методике отбора проб в качестве образцов биоматериала для проведения экспериментальных исследований мы использовали выдыхаемый воздух [14]. Взяты пробы выдыхаемого воздуха у 53 человек в возрасте от 23 до 69 лет. Все включенные в исследование лица разделены на 2 группы — исследуемую (группа 1) и контрольную (группа 2).

При формировании групп и в последующем при анализе результатов не учитывались возраст, пол пациентов, факты курения и употребления алкоголя, наличие сопутствующей патологии, а также длительный прием лекарственных препаратов по поводу имеющихся хронических заболеваний. Исследуемая и контрольная группы были сопоставимы по полу и возрасту.

**Критерии включения в исследование:**

- гистологически верифицированный плоскоклеточный рак орофарингеальной области, гортани и гортаноглотки стадии T1–T4T0–T3M0–1 (для группы 1);

- отсутствие декомпенсированной соматической патологии (сахарного диабета, патологий мочевыделительной, дыхательной систем);
- возраст старше 18 лет на момент проведения исследования.

**Критерии исключения из исследования:**

- отказ пациента от участия в исследовании;
- выраженная сопутствующая патология, затрудняющая проведение исследования;
- инфекционная болезнь в острой фазе;
- беременность или кормление грудью;
- наличие в анамнезе ЗНО (для группы 2).

Согласно цели исследования пробы выдыхаемого воздуха забирали в специальный пластиковый стерильный мешок объемом 5 л с использованием двух методик (подготовленные и неподготовленные пробы). Для получения подготовленных проб выдыхаемого воздуха участник исследования воздерживался от приема еды и питья (кроме воды), не пользовался средствами личной гигиены (такими как ароматизированное мыло и духи), воздерживался от курения и чистки зубов не менее чем за 6 ч до анализа. Таким образом, эти пробы забирали в утренние часы, сразу после пробуждения. Для получения неподготовленных проб выдыхаемого воздуха у участника исследования брали образец на фоне привычного образа жизни, питания и выполнения гигиенических процедур, без ограничений перед анализом. Таким образом, эти пробы забирали после обеда.

Согласно критериям включения и исключения в группу 1 вошли 28 пациентов с раком орофарингеальной области, гортани и гортаноглотки стадии T1–T4T0–T3M0–1. Из них у 21 больного одновременно забирали подготовленные и неподготовленные пробы выдыхаемого воздуха. Всем пациентам группы 1, согласно клиническим рекомендациям по лечению и диагностике злокачественных опухолей головы и шеи, выполнено обследование с целью определения распространенности и стадии опухолевого процесса. Характеристика пациентов группы 1 представлена в табл. 1.

В группе 1 преобладали пациенты мужского пола (19 (68 %) человек). Женщины составили 32 % ( $n = 9$ ) исследуемых. В 47 % случаев опухолевый процесс локализовался в полости рта, в 25 % — в гортани, в 14 % — в ротоглотке, в 14 % — в гортаноглотке. Средний возраст пациентов исследуемой группы составил 60 лет.

Во группу 2 вошли 25 здоровых доноров, у которых на момент проведения исследования не было данных о наличии злокачественной патологии (анамнестически и по результатам проведенного ранее обследования, если таковое было) (табл. 2). В контрольной группе незначительно преобладали здоровые добровольцы женского пола (14 (56 %) человек). Средний возраст участников данной группы составил 49 лет.

Измерение отдельных компонентов газовой смеси в выдыхаемом воздухе проб пациентов, включенных

Таблица 1. Характеристика пациентов исследуемой группы

Table 1. Characteristics of the patients of the test group

Показатель Parameter	n	%
Общее число пациентов (проб) Total number of patients (samples)	28 (49)	100 (100)
Число пациентов, у которых взяты подготовленные пробы (проб) Number of patients from whom prepared samples were taken (samples)	26 (26)	93 (53)
Число пациентов, у которых взяты неподготовленные пробы (проб) Number of patients from whom non-prepared samples were taken (samples)	23 (23)	82 (47)
Число пациентов, у которых взяты подготовленные и неподготовленные пробы (проб) Number of patients from whom prepared and non-prepared samples were taken (samples)	21 (41)	75 (84)
Пол: Sex:		
мужской male	19	68
женский female	9	32
Стадия заболевания: Disease stage:		
I	5	18
II	4	14
III	14	50
IV	5	18
Локализация опухолевого процесса: Tumor location:		
полость рта oral cavity	13	47
гортань larynx	7	25
ротоглотка oropharynx	4	14
гортаноглотка laryngopharynx	4	14

в исследование, осуществлялось с помощью разработанного нами мультисенсорного газоаналитического комплекса, находящегося в отдельном помещении [15].

Каждый исследуемый подписывал информированное согласие на участие в исследовании, также фиксировались основные исходные критерии: возраст, пол, локализация и стадия опухолевого процесса, гистологический тип опухоли, сопутствующие заболевания.

Дифференциация проб выдыхаемого воздуха у пациентов с раком орофарингеальной области, гортани и глотки, а также здоровых добровольцев, разделенных на подготовленных (у которых взяты подготовленные пробы) и неподготовленных (у которых взяты неподготовленные пробы), в контексте работы являлась

Таблица 2. Характеристика участников контрольной группы

Table 2. Characteristics of the control group participants

Показатель Parameter	n	%
Всего участников группы (проб) Total number of participants (samples)	25 (43)	100 (100)
Число пациентов, у которых взяты подготовленные пробы (проб) Number of participants from whom prepared samples were taken (samples)	22 (22)	88 (51)
Число пациентов, у которых взяты неподготовленные пробы (проб) Number of participants from whom non-prepared samples were taken (samples)	21 (21)	84 (49)
Число пациентов, у которых взяты подготовленные и неподготовленные пробы (проб) Number of participants from whom prepared and non-prepared samples were taken (samples)	18 (36)	72 (84)
Пол: Sex:		
мужской male	11	44
женский female	14	56

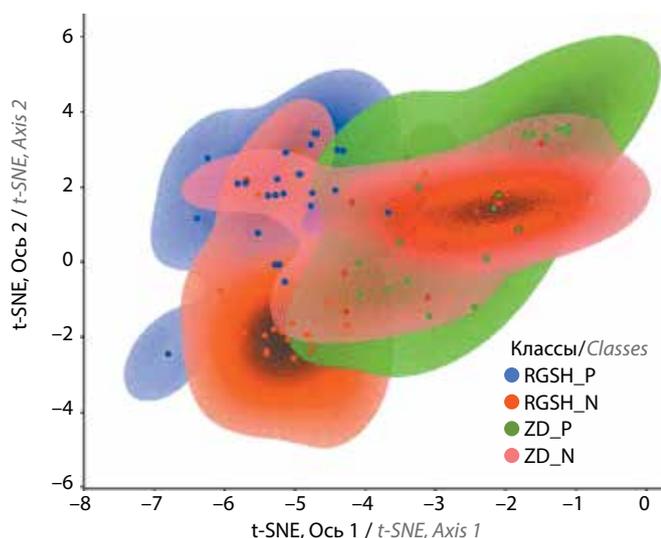
задачей классификации. В качестве метода статистического анализа применяли нейронную сеть с архитектурой многослойный перцептрон. На вход искусственной нейронной сети подавались массивы значений, соответствующие каждой группе обследуемых (классу). Массивы значений, в свою очередь, представляли собой оцифрованные значения сигналов с полупроводниковых, неселективных и газовых сенсоров, входящих в состав газоаналитического комплекса.

Качество классификации массивов значений для различных вариантов дифференцируемых наборов оценивалось с помощью алгоритма t-SNE, который моделирует каждый объект высокой размерности двухмерной точкой таким образом, что похожие объекты отображаются близко расположенными друг к другу точками, а непохожие с большой вероятностью моделируются точками, отстоящими далеко друг от друга [16]. Показатели качества обучения нейронной сети оценивали с помощью ROC-анализа.

## Результаты

В ходе проведения численных экспериментов получены результаты, свидетельствующие о том, что процесс подготовки пациентов с ЗНО (раком орофарингеальной области, гортани и глотки) и здоровых добровольцев не оказывает значительного влияния на точность классификации (рис. 1).

На рис. 1 представлено распределение плотности ядер в отношении подготовленных и неподготовленных пациентов с раком орофарингеальной области, гортани и глотки. Оно соответствует высокой точности нейросетевого классификатора. В отношении подготовленных и неподготовленных здоровых добровольцев этот параметр также указывает на его высокую точность. В ходе верификации, предложенной искусственной нейронной сетью с использованием метода



**Рис. 1.** *t-SNE-распределение плотности ядер для четырех наборов проб выдыхаемого воздуха с точечной визуализацией. RGSH\_P – пациенты исследуемой группы, у которых взяты подготовленные пробы (синие точки); RGSH\_N – пациенты исследуемой группы, у которых взяты неподготовленные пробы (оранжевые точки); ZD\_P – здоровые добровольцы, у которых взяты подготовленные пробы (зеленые точки); ZD\_N – здоровые добровольцы, у которых взяты неподготовленные пробы (красные точки)*

**Fig. 1.** *t-SNE distribution of density of the nuclei for four exhaled air sample sets with dot visualization. RGSH\_P – patients of the test group from whom prepared samples were taken (blue dots); RGSH\_N – patients of the test group from whom non-prepared samples were taken (orange dots); ZD\_P – healthy volunteers from whom prepared samples were taken (green dots); ZD\_N – healthy volunteers from whom non-prepared samples were taken (red dots)*

перекрестной проверки, определены показатели точности рассматриваемого бинарного классификатора.

Показатели эффективности нейросетевого классификатора для экспериментов по дифференциации разных наборов проб представлены в табл. 3.

Для классификатора подготовленных здоровых добровольцев ZD\_P и подготовленных пациентов с раком орофарингеальной области, гортани и глотки RGSH\_P значение AUC (площади под ROC-кривой) составило 0,873; это свидетельствует о хорошем качестве обучения нейронной сети. Результаты ROC-анализа качества обучения нейросетевого классификатора в случае использования подготовленных проб представлены на рис. 2.

В эксперименте по дифференциации неподготовленных здоровых добровольцев и пациентов с раком орофарингеальной области, гортани и глотки значение AUC при оценке характеристик классификатора составило 0,928, что говорит о хорошем качестве обучения нейронной сети. Результаты ROC-анализа качества обучения нейронной сети в случае использования неподготовленных проб представлены на рис. 3.

Эти результаты подтверждают незначительное различие классификационных признаков в пробах выдыхаемого воздуха подготовленных и неподготовленных участников исследования. Также визуально наблюдается дифференцируемость проб здоровых добровольцев и пациентов с раком орофарингеальной области, гортани и глотки (см. рис. 1).

### Обсуждение

Анализ выдыхаемых газов с целью скрининга опухолей верхних дыхательных путей является перспективной и активно развивающейся областью исследований. Ускорение темпов разработки надежной панели маркеров, которые могут быть применены в клинической практике, потребует стандартизированного подхода: создания стандартизированных и гибких

**Таблица 3.** Показатели эффективности нейросетевого классификатора, %

**Table 3.** Characteristics of the neural network classifier effectiveness, %

Группа Group	Точность Accuracy	Чувствительность Sensitivity	Специфичность Specificity
Здоровые добровольцы (n = 22) и пациенты с раком орофарингеальной области, гортани и глотки, у которых взяты подготовленные пробы (n = 26) Healthy volunteers (n = 22) and patients with oropharyngeal, laryngeal, laryngopharyngeal cancers from whom prepared samples were taken (n = 26)	79,17	80,00	78,26
Здоровые добровольцы (n = 21) и пациенты с раком орофарингеальной области, гортани и глотки, у которых взяты неподготовленные пробы (n = 23) Healthy volunteers (n = 21) and patients with oropharyngeal, laryngeal, laryngopharyngeal cancers from whom non-prepared samples were taken (n = 23)	84,09	86,96	80,95

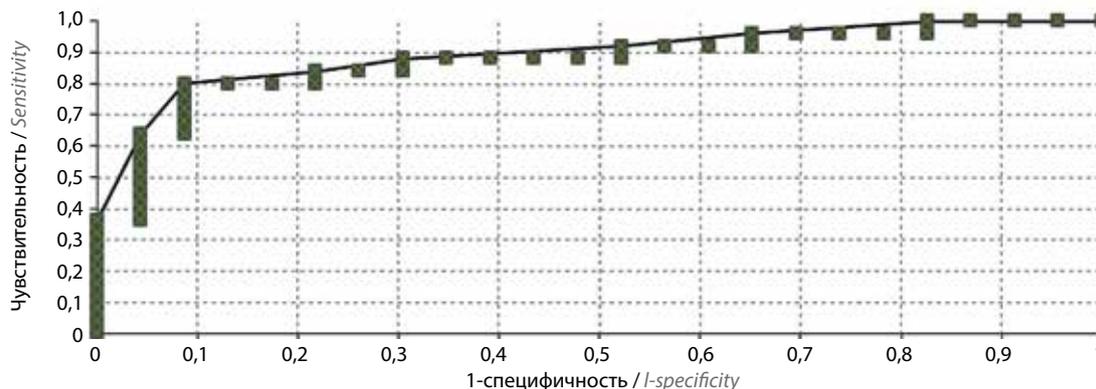
протоколов забора проб выдыхаемого воздуха, проведения рандомизированных клинических исследований и дальнейшего изучения биохимических процессов, протекающих при развитии и прогрессировании ЗНО.

В нашем исследовании взяты пробы выдыхаемого воздуха у групп пациентов с ЗНО наиболее частых локализаций в области головы и шеи: в орофарингеальной области, гортани и гортаноглотке.

Ранее нами был описан способ неинвазивной диагностики ЗНО верхних дыхательных путей на основе анализа биомаркеров в выдыхаемом воздухе [15]. Чувствительность и специфичность разработанного метода составили 67,74 и 87,1 % соответственно. Однако в ходе исследования использовались только подготовленные образцы выдыхаемого воздуха, что не всегда подходит для скрининга. Методика, подразумевающая анализ только подготовленных проб, имеет ряд неудобств для обследуемого (забор образца воздуха толь-

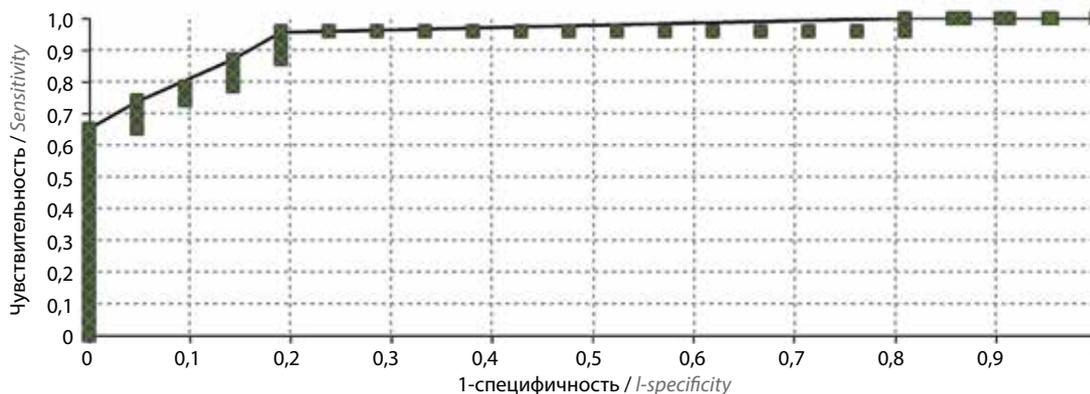
ко в ранние, утренние часы, доставка образца к месту анализа). В связи с этим целями данного исследования стали изучение возможности использования неподготовленных проб выдыхаемого воздуха (взятых на фоне повседневной жизни обследуемого, без ограничений) и их сопоставление с подготовленными пробами (взятыми утром, натощак, до гигиенических процедур и физической активности). Полученные результаты показали высокую точность определения рака орофарингеальной области, гортани и гортаноглотки при использовании подготовленных и неподготовленных образцов воздуха, которая составила 79,17 и 84,09 % соответственно.

Полученные данные свидетельствуют о том, что метод диагностики рака орофарингеальной области, гортани и гортаноглотки, предполагающий использование мультисенсорного газоаналитического комплекса и искусственного интеллекта, позволяет определить



**Рис. 2.** Результаты ROC-анализа качества обучения нейросетевого классификатора неподготовленных проб, используемые для разделения участников исследования на подготовленных (у которых взяты подготовленные пробы) здоровых добровольцев и пациентов с раком орофарингеальной области, гортани и глотки

Fig. 2. Results of ROC analysis of the training quality of the neural network classifier of non-prepared samples used to divide study participants into prepared (from whom prepared samples were taken) healthy volunteers and patients with oropharyngeal, laryngeal, laryngopharyngeal cancers



**Рис. 3.** Результаты ROC-анализа качества обучения нейросетевого классификатора неподготовленных проб, используемые для разделения участников исследования на неподготовленных (у которых взяты неподготовленные пробы) здоровых добровольцев и пациентов с раком орофарингеальной области, гортани и глотки

Fig. 3. Results of ROC analysis of the training quality of the neural network classifier of non-prepared samples used to divide study participants into non-prepared (from whom non-prepared samples were taken) healthy volunteers and patients with oropharyngeal, laryngeal, laryngopharyngeal cancer

наличие ЗНО указанных локализаций с высокой точностью, приближающейся к точности широко применяемых методов лучевой диагностики (КТ, МРТ). Не менее важным является заключение о сопоставимой диагностической точности как подготовленных, так и неподготовленных образцов воздуха. Это дает возможность оптимизировать методику диагностики рака орофарингеальной области, гортани и гортаноглотки с помощью применения мультисенсорного газоаналитического комплекса и искусственного интеллекта и использовать образцы выдыхаемого воздуха без специальной подготовки и ограничений перед исследованием, что больше всего подходит для скринингового исследования. Положительными моментами предлагаемого нами метода являются относительная легкость перемещения диагностического аппарата и возможность его применения в медицинских учреждениях первичного звена. Данная технология позволяет

максимально устранить человеческий фактор и не является оператор-зависимой. К преимуществам созданного нами газоаналитического сенсорного аппарата можно отнести простоту проведения и относительную дешевизну диагностического этапа, а также возможность применения при скрининговых обследованиях широких слоев населения с целью отбора пациентов для комплексного обследования (эндоскопического, рентгенологического и морфологического) при подозрении на онкологический процесс.

### Заключение

Результаты исследования показывают высокую диагностическую точность разработанного нами метода неинвазивной диагностики орофарингеальной области, гортани и гортаноглотки по образцам выдыхаемого воздуха, которая не требует специальной подготовки обследуемого.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Johnson D.E., Burtneß B., Leemans C.R. et al. Head and neck squamous cell carcinoma. *Nat Rev Dis Primers* 2020;6(1):92. DOI: 10.1038/s41572-020-00224-3
2. Patterson R.H., Fischman V.G., Wasserman I. et al. Global burden of head and neck cancer: economic consequences, health, and the role of surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2020;162(3):296–303. DOI: 10.1177/0194599819897265
3. Min Ang X., Chi Khang Au P., Kwok K. et al. Quality of life in patients with oral leukoplakia. *J Oral Pathol Med* 2019;48(7):574–80. DOI: 10.1111/jop.12897
4. Kerdpon D., Sriplung H. Factors related to advanced stage oral squamous cell carcinoma in southern Thailand. *Oral Oncol* 2001;37(3):216–21. DOI: 10.1016/S1368-8375(00)00067-1
5. Laura Q.M., Chow L.Q. Head and neck cancer. *N Eng J Med* 2020;382(1):60–72. DOI: 10.1056/NEJMr1715715
6. Schutte H.W., Heutink F., Wellenstein D.J. et al. Impact of time to diagnosis and treatment in head and neck cancer: a systematic review. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2020;162(4):446–57. DOI: 10.1177/0194599820906387
7. Guenette J.P. Radiologic evaluation of the head and neck cancer patient. *Hematol Oncol Clin North Am* 2021;35(5):863–73. DOI: 10.1016/j.hoc.2021.05.001
8. Idrees M., Farah C.S., Sloan P. et al. Oral brush biopsy using liquid-based cytology is a reliable tool for oral cancer screening: a cost-utility analysis: oral brush biopsy for oral cancer screening. *Cancer Cytopathol* 2022;30(9):740–8. DOI: 10.1002/cncy.22599
9. Cristaldi M., Mauçeri R., Di Fede O. et al. Salivary biomarkers for Oral squamous cell carcinoma diagnosis and follow-up: current status and perspectives. *Front Physiol* 2019;10:1476. DOI: 10.3389/fphys.2019.01476
10. Kusampudi S., Konduru N. Salivary biomarkers for non-invasive early detection of head and neck cancer. In early detection and treatment of head & neck cancers: practical applications and techniques for detection, diagnosis, and treatment Ed. by R. El Assal, D. Gaudilliere, S.T. Connelly. Springer International Publishing, 2021. Pp. 149–166.
11. Abderrahman B. Exhaled breath biopsy: a new cancer detection paradigm. *Futur Oncol* 2019;15(15):1679–82. DOI: 10.2217/fon-2019-0091
12. Belizário J.E., Faintuch J., Malpartida M.G. Breath biopsy and discovery of exclusive volatile organic compounds for diagnosis of infectious diseases. *Front Cell Infect Microbiol* 2021;10:564194. DOI: 10.3389/fcimb.2020.564194
13. Van der Schee M., Pinheiro H., Gaude E. Breath biopsy for early detection and precision medicine in cancer. *Ecancermedicalscience* 2018;12:ed84. DOI: 10.3332/ecancer.2018.ed84
14. Кульбакин Д.Е., Чойнзонов Е.Л., Федорова И.К. и др. Неинвазивная диагностика злокачественных новообразований верхних дыхательных путей на основе анализа маркеров в выдыхаемом воздухе. *Сибирский онкологический журнал* 2023;22(6):7–15. DOI: 10.21294/1814-4861-2023-22-6-7-15
15. Kulbakin D.E., Choinzonov E.L., Fedorova I.K. et al. Noninvasive diagnosis of malignant neoplasms of the upper respiratory tract based on the analysis of markers in exhaled air. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal = Siberian Journal of Oncology* 2023;22(6):7–15. (In Russ.). DOI: 10.21294/1814-4861-2023-22-6-7-15
16. Chernov V.I., Choinzonov E.L., Kulbakin D.E. et al. Cancer diagnosis by neural network analysis of data from semiconductor sensors. *Diagnostics* 2020;10(9):677. DOI: 10.3390/diagnostics10090677
17. Van der Maaten L.J.P., Hinton G.E. Visualizing high-dimensional data using t-SNE. *J Machine Learning Res* 2008;9:2579–605.

**Вклад авторов**

Д.Е. Кульбакин: анализ и интерпретация данных, обработка материала, написание текста статьи, научное редактирование;  
Е.Л. Чойнзон: анализ научной работы, редактирование;  
И.К. Федорова, В.О. Цхай, Е.А. Смолина, Д.В. Подолько: сбор клинического материала, обработка результатов;  
Е.В. Обходская, А.В. Обходский: разработка и технический дизайн аппаратной базы, интерпретация результатов;  
Е.О. Родионов: анализ и интерпретация данных, обработка материала, сбор клинического материала;  
В.И. Сачков, В.И. Чернов: анализ научной работы, редактирование.

**Authors' contributions**

D.E. Kulbakin: data analysis and interpretation, material processing, article writing, scientific editing;  
E.L. Choinzonov: analysis of scientific work, editing;  
I.K. Fedorova, V.O. Tskhai, E.A. Smolina, D.V. Podolko: collection of clinical material, processing of results;  
E.V. Obkhodskaya, A.V. Obkhodsky: development and technical design of the hardware base, interpretation of the results;  
E.O. Rodionov: data analysis and interpretation, material processing, collection of clinical material;  
V.I. Sachkov, V.I. Chernov: analysis of scientific work, editing.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

Д.Е. Кульбакин / D.E. Kulbakin: <https://orcid.org/0000-0003-3089-5047>  
Е.Л. Чойнзон / E.L. Choinzonov: <https://orcid.org/0000-0002-3651-0665>  
И.К. Федорова / I.K. Fedorova: <https://orcid.org/0000-0002-7540-8532>  
Е.В. Обходская / E.V. Obkhodskaya: <https://orcid.org/0000-0002-0708-7765>  
А.В. Обходский / A.V. Obkhodsky: <https://orcid.org/0000-0002-3996-0573>  
Е.О. Родионов / E.O. Rodionov: <https://orcid.org/0000-0003-4980-8986>  
В.И. Сачков / V.I. Sachkov: <https://orcid.org/0000-0001-7866-274X>  
В.И. Чернов / V.I. Chernov: <https://orcid.org/0000-0001-8753-7916>

**Конфликт авторов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

**Финансирование.** Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (грант № 23-15-00177; <https://rscf.ru/project/23-15-00177/>).

**Funding.** The research was carried out within the framework of a grant from the Russian Science Foundation (grant No. 23-15-00177; <https://rscf.ru/project/23-15-00177/>).

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики**

Исследование одобрено комитетом по биомедицинской этике Научно-исследовательского института онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук».

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

**Compliance with patient rights and principles of bioethics**

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences.

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

**Статья поступила:** 01.08.2024. **Принята к публикации:** 02.09.2024. **Опубликована онлайн:** 06.11.2024.

**Article submitted:** 01.08.2024. **Accepted for publication:** 02.09.2024. **Published online:** 06.11.2024.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-3-22-29>

# Ближайшие и отдаленные результаты микрохирургического лечения менингиом намента мозжечка

Р.А. Султанов, Р.С. Джинджихадзе, А.В. Поляков, В.С. Гаджиагаев, А.Д. Зайцев, Э.И. Салямова

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; Россия, 129110 Москва, ул. Щепкина, 61/2

**Контакты:** Руслан Айратович Султанов [rus4455@yandex.ru](mailto:rus4455@yandex.ru)

**Введение.** Распространенность менингиом намента мозжечка составляет 3–6 % всех интракраниальных менингиом. Сложность микрохирургического лечения данной патологии определяется близостью нейроваскулярных структур, значительным венозным дренированием и интенсивным кровоснабжением тенториума. Тотальное удаление опухоли может приводить к стойкому неврологическому дефициту и неблагоприятным исходам.

**Цель исследования** – обосновать важность индивидуального подхода к выбору оперативного доступа с учетом непосредственных и отдаленных результатов микрохирургического лечения менингиом намента мозжечка.

**Материалы и методы.** В период с 2019 по 2023 г. включительно в отделении нейрохирургии Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского проведено микрохирургическое лечение 24 пациентов с первичными менингиомами намента мозжечка. Соотношение женщин и мужчин составило 5:1, средний возраст больных – 51,5 года. Средний объем опухоли – 8,7 см<sup>3</sup>. Собраны и оценены неврологические и нейровизуализационные данные пациентов, сведения о сопутствующих заболеваниях, данные протоколов операции, информация о послеоперационных осложнениях, функциональных исходах и катамнез.

**Результаты.** Тотальное удаление опухоли достигнуто в 22 (91,7 %) случаях, субтотальное – в 2 (8,3 %) при радикальности I–II типа по классификации Simpson. Ухудшение состояния или неврологический дефицит отмечены у 5 (20,8 %) пациентов. У 2 (8,3 %) больных в послеоперационный период выявлена дисфункция отводящего нерва, у 3 (12,5 %) – снижение слуха или глухота, у 5 (20,8 %) – усугубление атаксии. Послеоперационные осложнения возникли у 2 (8,3 %) пациентов. Летальных исходов не было. Менингиомы Grade 1 были у 22 (91,7 %) пациентов, Grade 2 – у 2 (8,3 %).

**Заключение.** Индивидуальный подход к выбору безопасного и эффективного доступа при микрохирургическом удалении менингиом намента мозжечка определяется клиническими проявлениями, размером и топографо-анатомическим расположением опухоли, способствуя радикальному удалению новообразования и обеспечению благоприятных ближайших и отдаленных исходов.

**Ключевые слова:** менингиома, намента мозжечка, опухоль основания черепа, транспирамидный доступ, задняя черепная ямка

**Для цитирования:** Султанов Р.А., Джинджихадзе Р.С., Поляков А.В. и др. Ближайшие и отдаленные результаты микрохирургического лечения менингиом намента мозжечка. Опухоли головы и шеи 2024;14(3):22–9.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-3-22-29>

## Immediate and long-term results of microsurgical resection of tentorial meningiomas

R.A. Sultanov, R.S. Dzhindzhikhadze, A.V. Polyakov, V.S. Gadzhiagaev, A.D. Zaitsev, E.I. Salyamova

M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute; 61/2 Shchepkina St., Moscow 129110, Russia

**Contacts:** Ruslan Ayratovich Sultanov [rus4455@yandex.ru](mailto:rus4455@yandex.ru)

**Introduction.** The prevalence of meningiomas with initial growth from the tentorium cerebellum is 3–6 % of all intracranial meningiomas. The complexity of microsurgical treatment is determined by the proximity of neurovascular structures, significant venous drainage and intensive blood supply to the tentorium. Therefore, total removal can lead to persistent neurological deficits and adverse outcomes.

**Aim.** To optimize the choice of surgical approach based on the assessment of immediate and long-term results of microsurgical treatment of cerebellar meningiomas.

**Materials and methods.** Between 2019 and 2023 at the Department of Neurosurgery of the M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, 24 patients with primary meningiomas of the cerebellum underwent microsurgical treatment. The ratio between women and men was 5:1, mean patient age was 51.5 years. Mean tumor volume was 8.7 cm<sup>3</sup>. Neurological and neuroimaging data, information about concomitant disorders, surgical protocols, information on postoperative complications, functional outcomes, and catamneses of the patients were compiled.

**Results.** Total tumor resection was achieved in 22 (91.7 %) cases, subtotal in 2 (8.3 %) cases with grade I–II radicality per the Simpson classification. Deterioration and neurologic deficit were observed in 5 (20.8 %) patients. In 2 (8.3 %) patients, dysfunction of the abducens nerve was observed, in 3 (12.5 %) – impaired hearing or deafness, in 5 (20.8 %) – ataxia aggravation. Postoperative complications developed in 2 (8.3 %) patients. No deaths were registered. Grade 1 meningiomas were found in 22 (91.7 %) patients, Grade 2 – in 2 (8.3 %) patients.

**Conclusion.** During microsurgical removal of tentorial meningiomas, optimal surgical approach takes into account the topographic and anatomical location of the tumor. This makes it possible to achieve safe and effective treatment with favorable functional outcomes.

**Keywords:** meningioma, tentorium cerebelli, skull base tumor, transpetrosal approach, posterior fossa

**For citation:** Sultanov R.A., Dzhindzhikhadze R.S., Polyakov A.V. et al. Immediate and long-term results of microsurgical resection of tentorial meningiomas. *Opuholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2024;14(3):22–9. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-3-22-29>

## Введение

На долю менингиом приходится 36,6 % первичных внутричерепных опухолей центральной нервной системы [1–3]. Менингиомы с исходным ростом из намета мозжечка составляют 3–6 % интракраниальных менингиом [4–6]. Согласно классификации Yasargil по топографо-анатомическому расположению выделяют 8 типов менингиом намета мозжечка [7]. Клиническая картина заболевания, как и возможности хирургического лечения, напрямую коррелирует с размером и особенностями роста опухоли [4, 7, 8]. Хирургическое лечение является «золотым стандартом» для большинства менингиом тенториума. Лучевая терапия в качестве самостоятельного метода почти не применяется. Тотальная резекция опухоли в ряде наблюдений представляет собой сложную задачу по причине тесной взаимосвязи с нейроваскулярными структурами и стволом головного мозга [5, 8, 9–11].

**Цель исследования** – обосновать важность индивидуального подхода к выбору оперативного доступа с учетом непосредственных и отдаленных результатов микрохирургического лечения менингиом намета мозжечка.

## Материалы и методы

В период с 2019 по 2023 г. включительно в отделении нейрохирургии Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского проведено микрохирургическое лечение 24 пациентов с менингиомами намета мозжечка (20 (83,3 %) женщин и 4 (16,7 %) мужчины) – соотношение 5:1). Средний возраст больных составил 51,5 ± 8,6 года (от 38 до 70 лет).

В исследование включены пациенты с первичными менингиомами намета мозжечка старше 18 лет, прошедшие хирургическое лечение.

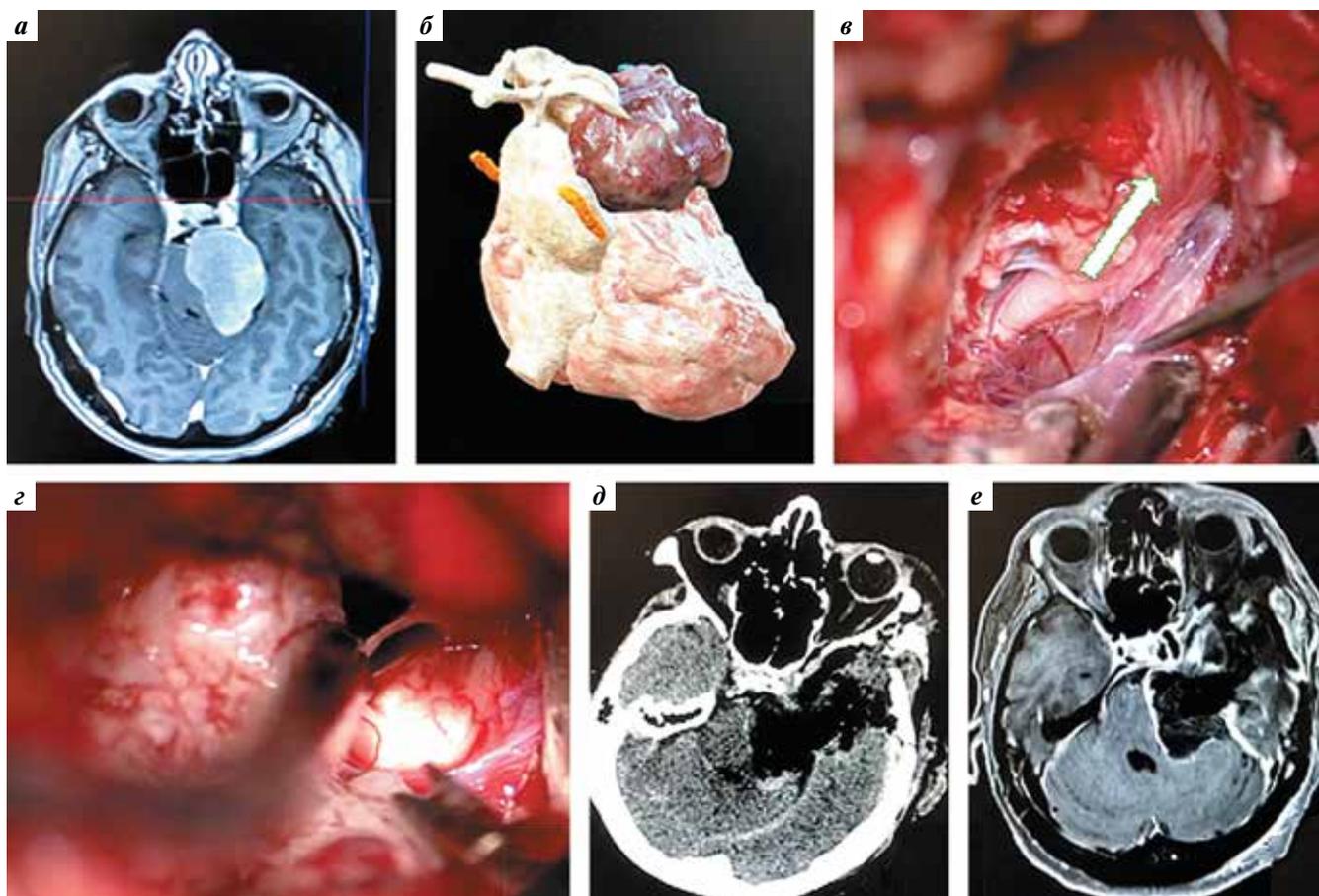
Собраны и оценены неврологические и нейровизуализационные данные больных, сведения о сопутствующих заболеваниях, данные протоколов операции, информация о послеоперационных осложнениях, функциональных исходах и катамнез. Всем пациентам проведены предоперационная магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга с внутривенным контрастированием, послеоперационная контрольная компьютерная томография (КТ) и МРТ головного мозга с контрастированием. Диагноз подтвержден гистологически в 100 % случаев.

Лечение во всех случаях было хирургическим: выполнено микрохирургическое удаление менингиомы намета мозжечка (рис. 1). Оперативное вмешательство проводили в условиях сочетанной анестезии. В раннем послеоперационном периоде пациентов наблюдали в отделении реанимации и интенсивной терапии. В 1-е сутки после операции всем больным проводили КТ головного мозга.

Срок наблюдения за пациентами составил 12 нед и более (до 50 мес), включая период госпитализации (нахождения в нейрохирургическом отделении). Исходы заболевания оценивали в момент выписки из стационара и в дальнейшем путем телефонного опроса и личных консультаций в условиях консультативно-диагностического центра.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Microsoft Excel. Для обобщения и оценки показателей использовали методы описательной статистики. Количественные переменные представлены в виде средних значений и доверительного интервала, качественные – в виде относительной или абсолютной частоты (%). Нулевую гипотезу в статистических тестах отклоняли при  $p < 0,05$ .

Распределение менингиом по классификации Yasargil было следующим: типы T1–T2 (локализация –



**Рис. 1.** Пример хирургического лечения гигантской менингиомы вырезки намета мозжечка слева (тип T2 по классификации Yasargil): а – магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга до операции; б – 3D-реконструкция опухоли и ее взаимоотношение с окружающими структурами; в – этап удаления опухоли (декомпрессия левого тройничного нерва указана стрелкой); г – плоскость диссекции между опухолью и стволом головного мозга; д – компьютерная томография головного мозга после операции – радикального удаления менингиомы вырезки намета мозжечка передним транспирамидным доступом (доступом Kawase); е – МРТ головного мозга через 5 дней после операции: признаков остаточной опухоли нет

**Fig. 1.** An example of surgical treatment of giant meningioma of the tentorial notch (type T2 per the Yasargil classification): а – magnetic resonance imaging (MRI) before surgery; б – 3D tumor reconstruction with neurovascular relationship; в – step of surgery (trigeminal nerve decompression indicated by an arrow); г – dissection between tumor and brainstem; д – computed tomography of the brain after surgery – radical resection of meningioma of the tentorial notch through anterior transpyramidal approach (Kawase approach); е – MRI of the brain 5 days after surgery, no signs of residual tumor

в вырезке намета) – 16,7 % случаев, Т3–8 (локализация в фалькс-тенториальном углу) – 8,3 %, Т4 (парамедианное расположение) – 37,5 %, Т5 (локализация в области синусного стока) – 0 %, Т6 и Т7 (латеральное расположение) – 37,5 %. Субтенториальное расположение опухоли по отношению к намету мозжечка наблюдалось в 50 % случаев, супратенториальное – в 16,7 %, супра- и субтенториальное – в 33,3 % (рис. 2). Радикальность удаления опухоли определяли в соответствии с классификацией Simpson [12]. Послеоперационные функциональные исходы оценивали на основе модифицированной шкалы Рэнкина и шкалы Карновского.

### Результаты

Головная боль наблюдалась в 20 (83,3 %) случаях, головокружение – в 12 (50 %), тошнота и рвота – в 3 (12,5 %),

атаксия – в 12 (50 %). Глазодвигательных нарушений до операции выявлено не было. У 6 (25 %) пациентов отмечали расширение желудочковой системы. Вентрикулоперитонеальное шунтирование перед операцией выполнено 2 (8,3 %) больным. Характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Функциональные исходы оценивали в соответствии с модифицированной шкалой Рэнкина и шкалой Карновского. У 62,5 % пациентов оценка по шкале Рэнкина составила 1 балл, у 33,3 % – 2 балла, у 4,2 % – 3 балла. В 16 случаях значение по шкале Карновского оказалось равным 90 %, в 6 – 80 %, в 2 – 70 %. Летальных исходов не было. Менингиомы Grade 1 выявлены у 22 (91,7 %) пациентов, Grade 2 – у 2 (8,3 %).

Катамнез оценен у 16 (66,7 %) пациентов. Его максимальный период оказался равен 50 мес, средний –

23 мес. В 87,5 % случаев оценка по шкале Рэнкина составила 1 балл, в 12,5 % – 2 балла. У 14 пациентов

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование

Table 1. Characteristics of the patients included in the study

Показатель Parameter	Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)
Пол: Sex:	
женский women	20 (83,3)
мужской men	4 (16,7)
Сопутствующие заболевания: Concomitant disease:	
гипертоническая болезнь hypertonic disease	8 (33,3)
сахарный диабет diabetes mellitus	3 (12,5)
ишемическая болезнь сердца coronary heart disease	3 (12,5)
острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе history of acute cerebrovascular event	1 (4,2)
Симптомы: Symptoms:	
головная боль headache	20 (83,3)
головокружение dizziness	12 (50,0)
тошнота, рвота nausea, vomiting	3 (12,5)
атаксия ataxia	12 (50,0)
тригеминальная невралгия trigeminal neuralgia	2 (8,3)
эпилепсия seizure	1 (4,2)
Гидроцефалия до операции: Hydrocephalus before surgery:	
да yes	6 (25,0)
нет no	18 (75,0)
Компрессия ствола до операции: Brainstem compression before surgery:	
да yes	6 (25,0)
нет no	18 (75,0)
Топографо-анатомическое расположение опухоли Topographic and anatomical tumor location:	
T1–T2	4 (16,7)
T3–T8	2 (8,3)
T4	9 (37,5)
T5	0
T6–T7	9 (37,5)

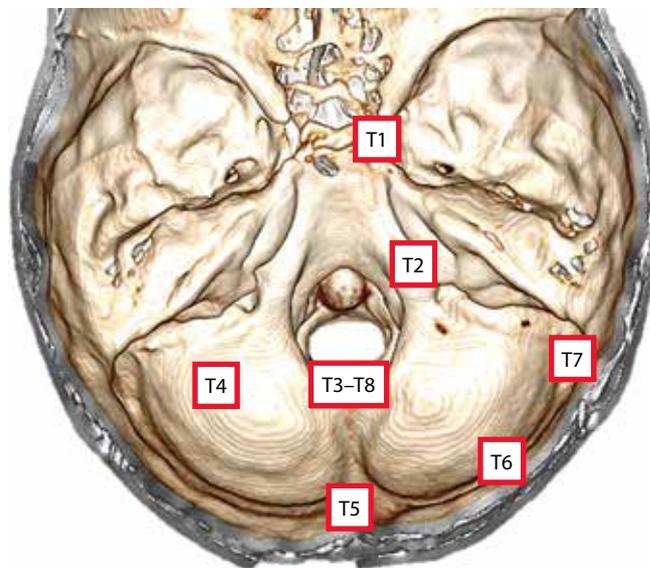


Рис. 2. Распределение менигиом намета мозжечка по топографо-анатомической классификации Yasargil. Тип T1–T2 – локализация в вырезке намета (16,7 % случаев), T3–T8 – расположение в фалькс-тенториальном углу (8,3 % случаев), T4 – парамедианное расположение (37,5 % случаев), T5 – локализация в области синусного стока (0 % случаев), T6–T7 – латеральное расположение (37,5 % случаев)

Fig. 2. Distribution of cerebellar meningiomas per the topographic and anatomical Yasargil classification. Types T1–T2 – location in the tentorial notch (16.7 % of cases), T3–T8 – location in the falx-tentorial junction (8.3 % of cases), T4 – paramedian location (37.5 % of cases), T5 – location in the area of the confluence of sinuses (0 % of cases), T6–T7 – lateral location (37.5 % of cases)

значение по шкале Карновского оказалось равным 90 %, у 2 – 80 %.

Выбор оперативного доступа определяли в каждом случае индивидуально, исходя из размеров и топографо-анатомического расположения опухоли и с учетом клинической картины заболевания. При выборе доступа мы в первую очередь оценивали возможность быстрого подхода к зоне исходного роста опухоли, ее деваскуляризации и дебалкинга. В соответствии с этими целями определяли безопасность доступа посредством снижения риска развития осложнений, связанных с тракцией мозга.

При расположении менингиомы под наметом мозжечка и латерально применяли ретросигмовидный доступ с обнажением поперечного и сигмовидного синусов с целью декомпрессии структур латеральных отделов задней черепной ямки. При фалькс-тенториальных менингиомах и менингиомах свободного края намета мозжечка использовали транспирамидный доступ с нейрофизиологическим мониторингом черепных нервов. Данный доступ применяли при расположении опухоли в области латеральных отделов вырезки намета и менингиомах типов T1–T2 по классификации Yasargil. Транспирамидный доступ был особенно эффективен у пациентов со вторичной тригеминальной невралгией, поскольку позволял визуализировать зону

**Таблица 2.** Результаты и исходы хирургического лечения пациентов с менингиомами намета мозжечка**Table 2.** Results and outcomes of surgical treatment of patients with meningiomas of the tentorial notch

Показатель Parameter	Число пациентов, n (%) Number of pa- tients, n (%)
Хирургический доступ: Surgical approach:	
ретросигмовидный retrosigmoid	5 (20,8)
парамедианный субтенториальный paramedian supratentorial	9 (37,5)
транспирамидный transpyramidal	4 (16,7)
конвекситальный супратенториальный convexital supratentorial	6 (25,0)
Радикальность удаления опухоли: The radicality of the tumor removal:	
тотальное удаление total removal	22 (91,7)
субтотальное удаление subtotal removal	2 (8,3)
Неврологический дефицит: Neurological deficits:	
дисфункция VI нерва VI nerve dysfunction	2 (8,3)
снижение слуха/глухота hearing loss/deafness	3 (12,5)
атаксия ataxia	5 (20,8)
Послеоперационные осложнения: Complication after surgery:	
скопление спинномозговой жидкости в мягких тканях cerebrospinal fluid under skin/wound	2 (8,3)
Функциональный статус по шкале Рэнки- на, балл: Functional status according to the Rankin scale, score:	
1	15 (62,5)
2	8 (33,3)
3	1 (4,2)
Функциональный статус по шкале Карновского, %: Functional status according to the Karnofsky scale, %:	
90	16 (66,7)
80	6 (25,0)
70	2 (8,3)
Степень дифференцировки опухоли: Tumor differentiation grade:	
Grade I	22 (91,7)
Grade II	2 (8,3)

компрессии тройничного нерва и/или Гассерова узла. В случаях конвекситального расположения опухоли применяли парамедианный суб- или супратенториальный доступ. Использование базальных доступов позволило значительно расширить микрохирургические

коридоры и минимизировать ассоциированные с этими доступами осложнения.

Результаты нашего исследования продемонстрировали, что применение транспирамидных доступов достоверно влияет на радикальность удаления опухоли ( $p < 0,05$ ) (см. табл. 2).

### Обсуждение

Менингиомы намета мозжечка являются редкими доброкачественными опухолями и составляют 3–6 % всех интракраниальных менингиом. Первое упоминание о данной патологии датируется 1833 г., когда G. Andral описал немозговое образование, прорастающее в намет мозжечка [13]. На протяжении более 190 лет лечение менингиом намета мозжечка остается трудной задачей. Особенности анатомии намета мозжечка и близость важных нейроваскулярных структур и ствола головного мозга определяют сложность хирургического лечения опухоли данной локализации и высокий риск развития осложнений. При использовании традиционных подходов радикальное удаление новообразования нередко может привести к стойкому неврологическому дефициту, а в единичных случаях – и к летальному исходу [5, 8, 14].

В настоящей работе мы представили анализ данных пациентов с менингиомами намета мозжечка, которые проходили лечение в условиях одной клиники в 5-летний период. В мировой литературе приводится несколько классификаций данной патологии. Мы использовали классификацию Yasargil из-за ее топографо-анатомической точности. M. Yasargil предлагает разделять менингиомы намета мозжечка на следующие подтипы: менингиомы, локализующиеся в вырезке намета, фалькс-тенториальном углу, расположенные парамедианно, локализующиеся в области синусного стока и расположенные латерально [6]. M. Samii и соавт. в своей работе классифицируют менингиомы вырезки намета мозжечка на 2 группы: менингиомы латеральных и менингиомы заднемедиальных отделов вырезки намета мозжечка [15].

Согласно результатам нашего исследования и данным литературы наиболее частыми симптомами менингиом намета мозжечка служат головная боль и атаксия, что связано с повышенным внутричерепным давлением, развитием гидроцефалии и компрессии ствола головного мозга/мозжечка и нейроваскулярных структур [4–7, 14]. В послеоперационном периоде чаще всего наблюдается такое проявление неврологического дефицита, как дисфункция глазодвигательных нервов (глазодвигательного, блокового и отводящего). В связи с особенностями топографо-анатомических отношений глазодвигательных нервов и вырезки намета мозжечка нарушение функций III, IV, VI нервов в основном возникает при расположении опухоли в области свободного края намета [5, 7, 14–16].

Таблица 3. Результаты микрохирургического лечения менингиомы намета мозжечка (по данным литературы)  
Table 3. Results of microsurgical treatment of meningiomas of the tentorium meningiomas of the tentorial notch

Число пациентов, включенных в исследование, n	Пол (мужской/женский), n	Средний возраст пациентов, лет	Расположение опухоли относительно намета мозжечка, n			Гидроцефалия, n	Компрессия ствола, n	Радикальность удаления, %	Летальность, n (%)	Источник
			Супратенториально	Субтенториально	Супра- и субтенториально					
27	6/21	52,0	5	5	17	6	14	44,4	2 (7,4)	[18]
16	20/41	50,7	23	25	13	Н/д	7	N	6 (9,8)	[11]
25	7/18	52,0	0	14	11	2	19	84,0	0	[15]
81	12/69	55,0	15	59	7	16	25	90,0	2 (2,5)	[8]
29	7/22	49,5	11	15	4	2	12	87,5	0	[4]
37	17/20	43,0	2	29	6	22	21	45,9	2 (5,4)	[10]
43	7/37	52,2	20	19	4	8	Н/д	79,0	0	[19]
57	14/43	60,0	13	41	3	4	Н/д	72,0	1 (1,8)	[14]
53	12/41	52,5	5	23	25	2	53	86,8,0	0	[5]
26	9/17	58,4	Н/д	Н/д	Н/д	3	26	84,6	1 (3,8)	[16]
18	6/12	50,2	5	10	3	5	6	66,7	1 (5,6)	[6]

Примечание. Н/д – нет данных.  
Note. N/d – no data.

При планировании хирургического доступа мы используем данные нейровизуализации и возможности нейронавигации с построением 3D-модели опухоли и окружающих ее структур. D. Cannizzaro и соавт. представили свой опыт применения 3D-визуализации и дополненной реальности в хирургическом лечении менингиомы намета мозжечка [16].

C.J. Qin и соавт. описали выбор тактики хирургического лечения в зависимости от топографо-анатомического расположения опухоли [5]. Такой подход повышает радикальность удаления новообразования, что подтверждается полученными нами данными: радикальность операции в нашем исследовании достигла 91,7 %.

Применение базальных доступов в оперативном лечении опухолей вырезки намета мозжечка позволяет создать безопасный и эффективный хирургический маршрут для удаления новообразования без лишней тракции нейроваскулярных структур [15, 16]. D. Shukla и соавт. подробно описали хирургические доступы, применяемые при удалении менингиомы намета мозжечка; радикальность операции составила 45,9 %, частота развития послеоперационных осложнений – 27 %, послеоперационная летальность – 5,4 % [10].

По данным литературы, частота возникновения послеоперационных осложнений варьирует от 23 до 34 %; в нашем исследовании она достигла 20,8 % [4, 10, 11, 14]. К основным неблагоприятным исходам хирургического лечения менингиомы намета мозжечка относятся

появление или усугубление неврологического дефицита в виде нарушения функции глазодвигательных нервов, снижение слуха, вплоть до глухоты, дисфункция лицевого нерва и/или каудальной группы черепных нервов, а также вестибуло-атактический синдром [5, 8, 11]. Также стоит отметить риск развития гидроцефалии после удаления опухоли и осложнений, связанных с послеоперационной раной. Летальность при данной патологии минимальна, однако в некоторых случаях она достигает 1,7–9,8 % случаев [10, 11, 14, 16, 18] (табл. 3). В нашем исследовании послеоперационной летальности не было.

### Заключение

Микрохирургическое удаление менингиомы намета мозжечка по-прежнему является «золотым стандартом» лечения данной патологии. Несмотря на доброкачественный характер процесса, топографо-анатомические взаимоотношения с важными нейроваскулярными структурами и стволом головного мозга создают трудности в достижении радикальности удаления опухоли. Индивидуальный подход к выбору безопасного и эффективного доступа при микрохирургическом удалении менингиомы намета мозжечка определяется клиническими проявлениями, размером и топографо-анатомическим расположением новообразования. Использование такого подхода способствует радикальному удалению опухоли и обеспечению благоприятных ближайших и отдаленных исходов.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Buerki R.A., Horbinski C.M., Kruser T. et al. An overview of meningiomas. *Future Oncol* 2018;14:2161–77. DOI: 10.2217/fon-2018-000
2. Ostrom Q.T., Gittleman H., Xu J. et al. CBTRUS Statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2009–2013. *Neuro Oncol* 2016;18(5):1–75. DOI: 10.1093/neuonc/now207
3. Huntoon K., Toland A.M.S., Dahiya S. Meningioma: a review of clinicopathological and molecular aspects. *Front Oncol* 2020;10:579–99. DOI: 10.3389/fonc.2020.579599
4. Colli B.O., Assirati J.A., Deriggi D.J. et al. Tentorial meningiomas: follow-up review. *Neurosurg Rev* 2008;31(4):421–30. DOI: 10.1007/s10143-008-0141-9
5. Qin C., Wang J., Long W. et al. Surgical management of tentorial notch meningioma guided by further classification: a consecutive study of 53 clinical cases. *Front Oncol* 2020;10:609056. DOI: 10.3389/fonc.2020.609056
6. AlBakry A., Morsy A.A., AlAwamry A. et al. Surgical and functional outcomes of microsurgical resection of tentorial meningiomas: a single-center study. *Interdisciplinary Neurosurg* 2023;31. DOI: 10.1016/j.inat.2022.101706
7. Yasargil M. *Microneurosurgery of CNS tumors*. Microneurosurg IVB. Stuttgart: Georg Thieme, 1996. Pp. 134–165.
8. Bassiouni H., Hunold A., Asgari S., Stolke D. Tentorial meningiomas: clinical results in 81 patients treated microsurgically. *Neurosurgery* 2004;55(1):108–16. DOI: 10.1227/01.neu.0000126886.48372.49
9. Джинджихадзе П.С., Поляков А.В., Ермолаев А.Ю. и др. Передний транспирамидный доступ (доступ Kawase) при петроклиальной менингиоме с тригеминальной невралгией: описание клинического наблюдения и обзор литературы. *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко* 2023;87(3):98–105. DOI: 10.17116/neiro20238703198
10. Dzhindzhikhadze R.S., Polyakov A.V., Ermolaev A.Yu. et al. Anterior transpetrosal (Kawase) approach for petroclival meningioma with trigeminal neuralgia: case report and literature review. *Voprosy neirokhirurgii im. N.N. Burdenko = Questions of Neurosurgery named after N.N. Burdenko* 2023;87(3):98–105. (In Russ., In English). DOI: 10.17116/neiro20238703198
11. Shukla D., Behari S., Jaiswal A.K. et al. Tentorial meningiomas: operative nuances and perioperative management dilemmas. *Acta Neurochir (Wien)* 2009;151(9):1037–51. DOI: 10.1007/s00701-009-0421-3
12. Guidetti B., Ciappetta P., Domenicucci M. Tentorial meningiomas: surgical experience with 61 cases and long-term results. *J Neurosurg* 1988;69(2):183–7. DOI: 10.3171/jns.1988.69.2.0183
13. Simpson D. The recurrence of intracranial meningioma after surgical treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1957;20(1):22–39. DOI: 10.1136/jnnp.20.1.22

13. Andral G. Clinique médicale, ou choix d'observations recueillies à l'Hôpital de la Charité. Paris: Gabon, 1833. (In French).
14. Wagner A., Joerger A.K., Lange N. et al. Surgical and functional outcome after resection of 57 tentorial meningiomas. *Sci Rep* 2019;9(1):14648. DOI: 10.1038/s41598-019-51260-3
15. Samii M., Carvalho G.A., Tatagiba M. et al. Meningiomas of the tentorial notch: surgical anatomy and management. *J Neurosurg* 1996;84(3):375–81. DOI: 10.3171/jns.1996.84.3.0375
16. Cannizzaro D., Milani D., Zaed I. et al. Tentorial notch meningiomas: innovative preoperative management and literature review. *Front Surg* 2022;9:840271. DOI: 10.3389/fsurg.2022.840271
17. Kawase T., Toya S., Shiobara R., Mine T. Transpetrosal approach for aneurysms of the lower basilar artery. *J Neurosurg* 1985;63(6):857–61. DOI: 10.3171/jns.1985.63.6.0857
18. Sekhar L.N., Jannetta P.J., Maroon J.C. Tentorial meningiomas: surgical management and results. *Neurosurgery* 1984;14(3):268–75. DOI: 10.1227/00006123-198403000-00002
19. Xiu C., Ma S., Zhang H. et al. Tentorial meningiomas: surgical options, clinical feature and management experience in 43 patients. *Clin Neurol Neurosurg* 2015;130:128–33. DOI: 10.1016/j.clineuro.2014.12.010

#### Вклад авторов

Р.А. Султанов: разработка дизайна исследования, формирование групп пациентов, сбор клинического материала, анализ и интерпретация результатов, написание текста статьи;

Р.С. Джинджихадзе: разработка дизайна исследования, анализ результатов, статистическая обработка данных, написание текста статьи, редактирование;

А.В. Поляков: анализ и интерпретация результатов, написание текста статьи;

В.С. Гаджиагаев: разработка дизайна исследования, анализ результатов, написание текста статьи;

А.Д. Зайцев: подготовка иллюстративного материала, анализ результатов, написание текста статьи;

Э.И. Салямова: подготовка иллюстративного материала, анализ результатов.

#### Authors' contributions

R.A. Sultanov: development of the study design, formation of patient groups, collection of clinical material, analysis and interpretation of the results, article writing;

R.S. Dzhindzhikhadze: research design development, results analysis, statistical data processing, article writing, editing;

A.V. Polyakov: analysis and interpretation of the results, article writing;

V.S. Gadzhiagaev: development of research design, analysis of results, article writing;

A.D. Zaitsev: preparation of illustrative material, analysis of results, article writing;

E.I. Salyamova: preparation of illustrative material, analysis of the results.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

Р.А. Султанов / R.A. Sultanov: <https://orcid.org/0000-0003-1363-7564>

Р.С. Джинджихадзе / R.S. Dzhindzhikhadze: <https://orcid.org/0000-0003-3283-9524>

А.В. Поляков / A.V. Polyakov: <https://orcid.org/0000-0001-7413-1968>

В.С. Гаджиагаев / V.S. Gadzhiagaev: <https://orcid.org/0000-0001-7661-4402>

А.Д. Зайцев / A.D. Zaitsev: <https://orcid.org/0000-0002-0987-3436>

Э.И. Салямова / E.I. Salyamova: <https://orcid.org/0000-0001-6449-7114>

**Конфликт авторов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Funding.** The work was performed without external funding.

#### Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование одобрено комитетом по биомедицинской этике ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского».

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

#### Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute.

All patients signed an informed consent to participate in the study and publish their data.

Статья поступила: 01.08.2024. Принята к публикации: 04.09.2024. Опубликовано онлайн: 06.11.2024.

Article submitted: 01.08.2024. Accepted for publication: 04.09.2024. Published online: 06.11.2024.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-3-30-40>

# Среднесрочные онкологические результаты эндоскопических вмешательств при злокачественных опухолях полости носа и придаточных пазух

М. В. Болотин<sup>1</sup>, А. М. Мудунов<sup>2</sup>, А. Э. Рапортинова<sup>3</sup>, Д. А. Пешко<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115552 Москва, Каширское шоссе, 24;

<sup>2</sup>Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»; Россия, 143081 Московская обл., д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111;

<sup>3</sup>ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России»; Россия, 115682 Москва, Ореховый бульвар, 28

**Контакты:** Михаил Викторович Болотин [bolotin1980@mail.ru](mailto:bolotin1980@mail.ru)

**Введение.** Трансназальные эндоскопические вмешательства в настоящее время активно используются в различных клиниках мира для лечения злокачественных опухолей синоназальной локализации. Непосредственные и отдаленные онкологические результаты лечения во многом зависят от гистологического строения опухоли. Однако в связи с редкостью и морфологическим разнообразием данной патологии большинство существующих в настоящее время исследований основаны на небольшом количестве наблюдений, разнородных по гистологическому строению групп новообразований.

**Цель исследования** – оценить непосредственные и среднесрочные онкологические результаты лечения злокачественных опухолей полости носа и придаточных пазух.

**Материалы и методы.** За период с 2014 по 2023 г. в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н. Н. Блохина 95 пациентам выполнены эндоскопические резекции. У 27 (28,4 %) больных был плоскоклеточный рак, у 13 (13,7 %) – эстезионеробластома, у 30 (31,6 %) – меланома, у 6 (6,3 %) – аденокарцинома, у 7 (7,3 %) – аденокистозный рак, у 12 (12,7 %) – саркомы.

**Результаты.** Общая и безрецидивная 2-летняя выживаемость пациентов, включенных в наше исследование, составила 81,3 и 64,1 % соответственно, выживаемость без местного рецидива – 87,5 %. Результаты существенно варьируют в зависимости от гистологического строения опухоли.

**Заключение.** Онкологические результаты трансназальных эндоскопических вмешательств зависят от гистологического строения опухоли, но в целом позволяют получить хороший локальный контроль. Небольшое число наблюдений, разнообразие морфологических форм опухолей и малые сроки наблюдений не позволяют четко определить эффективность данного метода при каждом типе опухоли. Требуется дальнейшие исследования на больших популяциях.

**Ключевые слова:** полость носа, злокачественная опухоль, трансназальное вмешательство

**Для цитирования:** Болотин М. В., Мудунов А. М., Рапортинова А. Э., Пешко Д. А. Среднесрочные онкологические результаты эндоскопических вмешательств при злокачественных опухолях полости носа и придаточных пазух. Опухоли головы и шеи 2024;14(3):30–40.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-3-30-40>

## Medium-term oncological outcome endoscopic surgery malignant tumors of the nasal cavity and paranasal sinuses

M. V. Bolotin<sup>1</sup>, A. M. Mudunov<sup>2</sup>, A. E. Raportinova<sup>3</sup>, D. A. Peshko<sup>1</sup>

<sup>1</sup>N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

<sup>2</sup>Clinical Hospital “Lapino” of the “Mother and Child” Group of companies; 111 1<sup>st</sup> Uspenskoe Shosse, Lapino, Moscow Region 143081, Russia;

<sup>3</sup>Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia; 28 Orekhovy Boulevard, Moscow 115682, Russia

**Contacts:** Mikhail Viktorovich Bolotin [bolotin1980@mail.ru](mailto:bolotin1980@mail.ru)

**Introduction.** Transnasal endoscopic resection of sinonasal tumors is currently used in many clinics around the world. Short- and long-term oncological outcomes primarily depend on tumor histology. However, most currently existing studies are based on a small number of observations due to the rarity and heterogeneity of sinonasal malignancy.

**Aim.** To evaluate short- and medium-term oncological outcomes of treatment of malignant sinonasal tumors.

**Materials and methods.** The study is based on retrospective analysis of 95 patients who underwent endoscopic surgery for sinonasal malignancy between 2014 and 2023 at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology. Squamous cell carcinoma was diagnosed in 27 (28.4 %) patients, olfactory neuroblastoma in 13 (13.7 %), mucosal melanoma in 30 (31.6 %), adenocarcinoma in (6.3 %), adenoid cystic carcinoma in 7 (7.3 %), sarcomas in 12 (12.7 %).

**Results.** In the study group, 2-years overall survival and recurrence-free survival were 81.3 and 61.4 % respectively, survival without local recurrence was 87.5 %. The outcomes significantly depended on tumor histology.

**Conclusion.** Oncological outcomes of endoscopic resections of sinonasal tumors significantly depend on tumor histology, but in general they allow to achieve good local control. Small number of observations, variety of histological forms, and short follow-up periods do not allow to accurately evaluate the effectiveness of this approach for each tumor type. Further research in large populations is needed to establish risk factors.

**Keywords:** nasal cavity, malignant tumor, transnasal intervention

**For citation:** Bolotin M.V., Mudunov A.M., Raportinova A.E., Peshko D.A. Medium-term oncological outcome endoscopic surgery malignant tumors of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2024;14(3):30–40. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-3-30-40>

## Введение

Первые публикации о применении эндоскопической техники для удаления злокачественных опухолей полости носа и придаточных пазух датируются началом 2000-х годов [1–6]. С этого момента трансназальные вмешательства начинают активно использоваться в различных клиниках мира. В настоящее время во многих случаях они заменили открытые краниофациальные резекции. Среди основных преимуществ трансназальных вмешательств исследователи отмечают большую функциональность и меньшую травматичность, сокращение сроков реабилитации, схожие с открытыми резекциями онкологические результаты. Анализ эффективности лечения злокачественных опухолей полости носа и придаточных пазух показал, что она во многом зависит от гистологического строения опухоли [7–11]. Однако в связи с редкостью и морфологическим разнообразием данной патологии большинство существующих в настоящее время исследований основаны на небольшом числе наблюдений (разнородных по гистологическому строению групп новообразований).

Среди наиболее крупных работ следует отметить мультицентровое исследование MUSES, результаты которого опубликованы в 2022 г. [12]. В него включены 2 группы пациентов. В 1-ю (исследуемую) группу вошли 940 больных, прооперированных в 1995–2018 гг. в 3 европейских центрах Италии и Франции, во 2-ю группу (сравнения) — 420 пациентов, которым с 2001 по 2021 г. выполнены операции в 2 центрах Канады и Индии. Принципиальным моментом было то, что все исследователи использовали один и тот же протокол лечения. При сравнительном анализе 2 групп пациентов выявлено, что первичных больных было несколько больше в 1-й группе (в европейской популяции), чем во 2-й:

79,3 % против 50 %, а степень местной распространенности опухоли была приблизительно одинаковой (табл. 1). Преобладающей морфологической формой опухоли в 1-й группе была аденокарцинома кишечного типа, во 2-й — плоскоклеточный рак и эстезионеробластома. Радикальное хирургическое вмешательство (R0) удалось выполнить в 80 % случаев. Общая и 5-летняя безрецидивная выживаемость в обеих группах оказалась одинаковой — 72,7 и 66,4 % соответственно — и варьировала в зависимости от гистологического строения опухоли от 38,9 % для меланомы до 91 % для эстезионеробластомы. Среди неблагоприятных прогностических факторов исследователи отметили интракраниальное распространение опухоли с поражением ткани головного мозга, поражение перiorбиты и ретробульбарной клетчатки.

Главный вывод, который авторы сделали по результатам исследования, заключается в том, что выбор лечебной тактики (хирургическое вмешательство, химиолучевая терапия (ХЛТ)) должен определяться гистологическим строением опухоли и степенью ее местной распространенности. Так, при плоскоклеточном раке на первом этапе предпочтение должно отдаваться хирургическому методу с последующей лучевой терапией (ХТ). Аджьювантная ХЛТ проводится при положительных краях резекции или наличии неблагоприятных прогностических факторов (периневральной, перилимфатической инвазий). В случае низкодифференцированного местно-распространенного (Т3–4) плоскоклеточного рака исследователи из Онкологического центра им. М.Д. Андерсона Техасского университета (University of Texas MD Anderson Cancer Center) предлагают на первом этапе проводить неоадьювантную ХТ с включением препаратов платины

**Таблица 1.** Результаты сравнительного анализа пациентов, включенных в исследование MUSES [12], n (%)**Table 1.** Results of comparative analysis of patients included in the MUSES trial [12], n (%)

Показатель Parameter	Группа 1 (n = 940) Group 1 (n = 940)	Группа 2 (n = 420) Group 2 (n = 420)
Статус: Status:		
первичные опухоли primary tumors	745 (79,3)	210 (50,0)
рецидив recurrence	195 (20,7)	210 (50,0)
T-стадия: T stage:		
T1	150 (16,0)	54 (12,9)
T2	199 (21,2)	82 (19,5)
T3	186 (19,8)	148 (35,2)
T4a	158 (16,8)	62 (14,8)
T4b	246 (26,2)	74 (17,6)
Гистологический тип опухоли: Histological type of the tumor:		
аденокарцинома adenocarcinoma	332 (35,3)	57 (13,6)
плоскоклеточный рак squamous cell carcinoma	140 (14,9)	82 (19,5)
эстезионейробластома olfactory neuroblastoma	114 (12,1)	82 (19,5)
меланома melanoma	90 (9,6)	32 (7,6)
другое other	264 (28,1)	167 (39,8)

и таксанов и последующими хирургическим вмешательством и адьювантной лучевой терапией [13]. В серии из 46 пациентов частичный или полный ответ на неoadьювантную ХТ получен в 67 % случаев. Еще одним интересным наблюдением данного исследования является тот факт, что онкологические результаты были одинаковы у пациентов с плоскоклеточным раком, развившимся *de novo* и на фоне инвестированной папилломы. При локализованной (T1–2) высокодифференцированной аденокарциноме клеток решетчатого лабиринта хирургическое вмешательство является самостоятельным методом лечения. В случае местнораспространенных опухолей (T3–4), а также при низкодифференцированных опухолях (G<sub>3</sub>) любой распространенности в обязательном порядке должна проводиться адьювантная лучевая терапия.

Также при аденокарциноме большинство авторов отмечают мультифокальный рост опухоли, что требует проведения экзентерации клеток решетчатого лабиринта с двух сторон. В случае интимного прилегания опухоли к ситовидной пластинке или наличия признаков ее деструкции по данным компьютерной томографии (КТ) объем хирургического вмешательства должен быть расширен до эндоскопической кранио-

фациальной резекции с резекцией переднего основания черепа и фрагмента твердой мозговой оболочки. По данным P. Nicolai и соавт., из 169 пациентов, включенных в исследование, подобный объем операции выполнен у 103 (60,9 %); в большинстве случаев (n = 89; 91,7 %) резекция была двусторонней [14]. Выбор лечебной тактики в случае эстезионейробластомы также определяется степенью ее злокачественности.

Хирургическое лечение является основным методом при высокодифференцированной (I–II степень дифференцировки по системе Nuams) ольфакторной нейробластоме. При этом в блок удаляемых тканей должны включаться участок твердой мозговой оболочки в области переднего основания черепа и обонятельная луковица на стороне поражения. В случае срединной локализации опухоли обонятельные луковицы удаляются с обеих сторон. Такой объем хирургического вмешательства необходим не только для получения чистых краев резекции, но и для определения истинной распространенности опухоли. Однако по результатам исследования A.C. Mays и соавт. при локализованных (T1–2) высокодифференцированных (I–II степень дифференцировки по системе Nuams) опухолях без признаков поражения по данным КТ или магнитно-резонансной томографии основания черепа достаточно резецировать только ситовидную пластинку, без резекции твердой мозговой оболочки [15]. Так, в серии из 13 пациентов только резекция ситовидной пластинки выполнена в 5 случаях, остальным больным проведена полноценная эндоскопическая краниофациальная резекция с удалением участка твердой мозговой оболочки и обонятельных луковиц. Пятилетняя безрецидивная выживаемость в обеих группах была одинакова и составила 100 %. Также авторы подчеркивают важность выполнения радикального хирургического вмешательства (R0), которая может быть достигнута только при резекции ситовидной пластинки и тщательной интраоперационной оценке состояния твердой мозговой оболочки. Пятилетняя безрецидивная выживаемость в группе резекции ситовидной пластинки составила 100 %, в группе без резекции основания черепа – 75,3 %. При низкодифференцированных (III–IV степень дифференцировки по системе Nuams) местнораспространенных (T3–4) опухолях на первом этапе рекомендована неoadьювантная ХТ (этопозид/цисплатин или циклофосфан/винкристилин). Еще одним независимым фактором прогноза является возраст пациента. Больные старше 60 лет в большинстве случаев имеют низкодифференцированные опухоли (III–IV степень дифференцировки по системе Nuams) и, соответственно, худший прогноз по сравнению с молодыми больными.

**Цель исследования** – оценить непосредственные и среднесрочные онкологические результаты лечения злокачественных опухолей полости носа и придаточных пазух.

## Материалы и методы

За период с 2014 по 2023 г. в отделении опухолей головы и шеи Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина 95 пациентам выполнены трансназальные эндоскопические вмешательства по поводу злокачественных опухолей полости носа и придаточных пазух. У 39 (41 %) больных были первичные опухоли, у 56 (59 %) – рецидивные (после комбинированного, комплексного лечения или радикальной операции).

Характеристика пациентов представлена в табл. 2.

**Таблица 2.** Характеристика пациентов, включенных в исследование ( $n = 95$ ),  $n$  (%)

**Table 2.** Characteristics of the patients included in the study ( $n = 95$ ),  $n$  (%)

Показатель Parameter	Число пациентов) Number of patients
<b>Статус:</b> Status:	
первичные опухоли primary tumors	39 (41,1)
рецидив recurrence	56 (58,9)
после хирургического вмешательства after surgical intervention	18 (18,9)
после комплексного лечения after multimodal treatment	11 (11,6)
после химиолучевой терапии after chemoradiation therapy	10 (10,5)
после полихимиотерапии after polychemotherapy	7 (7,4)
после комбинированного лечения after combination treatment	5 (5,3)
после полихимиотерапии и хирургического вмешательства after polychemotherapy and surgical intervention	3 (3,2)
после лучевой терапии after radiotherapy	2 (2,1)
<b>T-стадия:</b> T stage:	
T1	5 (5,2)
T2	45 (47,4)
T3	26 (27,4)
T4	19 (20)
<b>Гистологический тип опухоли:</b> Histological type of the tumor:	
меланома melanoma	30 (31,6)
плоскоклеточный рак squamous cell carcinoma	27 (28,4)
эстезионейробластома olfactory neuroblastoma	13 (13,7)
саркома sarcoma	12 (12,7)
аденокарцинома adenocarcinoma	6 (6,3)
аденокистозный рак adenoid cystic carcinoma	7 (7,3)

Объем хирургического вмешательства определялся гистологическим строением, локализацией и распространенностью опухоли.

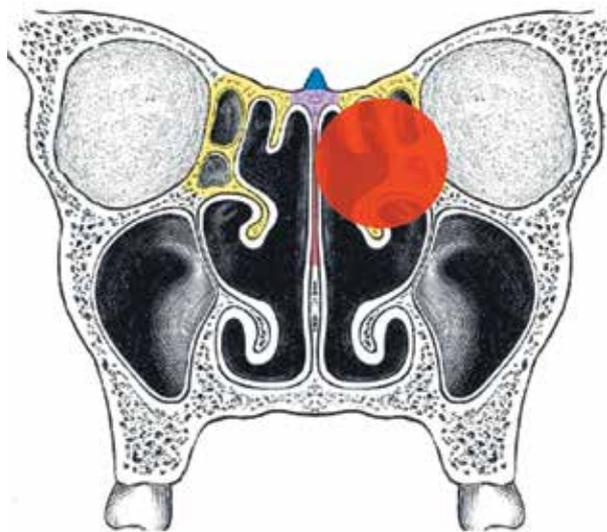
**Поднадкостничная экзентерация клеток решетчатого лабиринта.** Данный объем хирургического вмешательства выполнялся при ограниченных процессах (T1–2), локализованных в области назоэтмоидального комплекса, за исключением эстезионейробластомы.

Границы поднадкостничной диссекции:

- передняя – надкостница носовой кости и лобного отростка верхней челюсти;
- задняя – передняя стенка основной пазухи;
- верхняя – ситовидная пластинка;
- нижняя – крючковидный отросток и естественное соустье гайморовой пазухи;
- латеральная – медиальная стенка орбиты и естественное соустье лобной пазухи. В случае выявления по данным КТ или интраоперационно признаков деструкции *lamina papyracea* в блок резецируемых тканей должны быть включены медиальная стенка орбиты и надкостница периорбиты;
- медиальная – слизистая носовой перегородки клеток решетчатого лабиринта (рис. 1).

**Поднадкостничная экзентерация клеток решетчатого лабиринта + медиальная максиллэктомия.** Данный объем операции является стандартным при синоназальной меланоме, независимо от распространенности, что связано с ее мультифокальным ростом, а также при местно-распространенных опухолях (T3–4) без поражения переднего основания черепа.

Границы диссекции при выполнении поднадкостничной экзентерации клеток решетчатого лабиринта + медиальной максиллэктомии:



**Рис. 1.** Границы диссекции при выполнении поднадкостничной экзентерации клеток решетчатого лабиринта

**Fig. 1.** Resection margins during subperiosteal exenteration of the ethmoidal labyrinth cells

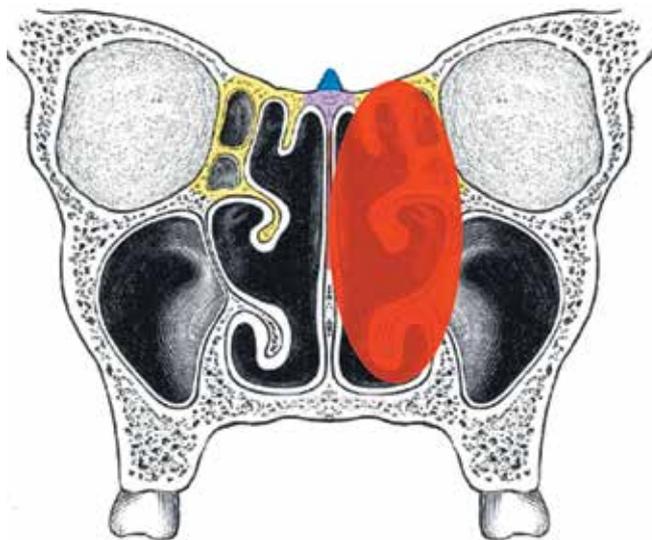


Рис. 2. Границы диссекции при выполнении поднадкостничной экзентерации клеток решетчатого лабиринта + медиальная максиллэктомия

Fig. 2. Resection margins during subperiosteal exenteration of the ethmoidal labyrinth cells + medial maxillectomy

- передняя — надкостница носовой кости и лобного отростка верхней челюсти;
- задняя — латеральная и задняя стенки основной кости;
- верхняя — ситовидная пластинка;
- нижняя — слизистая оболочка дна полости носа до уровня хоан и границы твердого и мягкого неба, слизистая оболочка и надкостница нижней стенки гайморовой пазухи. В случае поражения нижней стенки гайморовой пазухи последняя также включается в блок удаляемых тканей с резекцией основания крыловидного отростка и диссекцией крылонебной и подвисочной ямок;
- латеральная — медиальная стенка орбиты и естественное соустье лобной пазухи, носослезный проток (медиальная стенка гайморовой пазухи и нижняя носовая раковина включаются в блок удаляемых тканей). В случае выявления по данным КТ или интраоперационно признаков поражения *lamina papyracea* она также должна быть резецирована вместе с надкостницей периорбиты;
- медиальная — слизистая оболочка носовой перегородки с резекцией в случае поражения хрящевой и костной частей носовой перегородки (рис. 2).

При больших размерах опухоли на первом этапе выполняется удаление экзофитного компонента с помощью кусачек или силового инструментария (шейвера) с целью создания пространства для дальнейшей диссекции и определения места первичного роста. Данный этап зачастую сопровождается массивным кровотечением; эмболизация крылонебной артерии накануне или непосредственно перед операцией позволяет значительно снизить кровопотерю и работать

в более комфортных условиях. Нередко опухоли большого размера, занимающие всю полость носа, имеют довольно ограниченный по площади первичный источник роста. Поднадкостничная диссекция начинается с латеральной стенки полости носа вдоль максиллярной линии по направлению кверху, на область переднего основания черепа — до уровня первых обонятельных волокон и передних клеток решетчатого лабиринта — и область носовой перегородки. Далее диссекция продолжается вдоль латеральной стенки кзади и включает в себя резекцию крючковидного отростка, медиальной стенки гайморовой пазухи, нижней носовой раковины с пересечением носослезного канала и клеток решетчатого лабиринта до уровня передней стенки основной пазухи. Последняя также при необходимости может быть резецирована с включением слизистой оболочки основной пазухи в блок удаляемых тканей. Затем диссекция продолжается вдоль переднего основания черепа с резекцией базальной пластинки средней носовой раковины. Далее удаляется слизистая дна полости носа, носовой перегородки, блок удаленных тканей смещается кзади, в область хоан, и отсекается с помощью электроножа на границе твердого и мягкого неба.

**Краниофациальная резекция.** Данный объем хирургического вмешательства является стандартным при эстезионеуробластоме, независимо от стадии, а также при злокачественных опухолях назоэтмоидального комплекса с поражением переднего основания черепа (рис. 3).

Границы диссекции при выполнении эндоскопической краниофациальной резекции:

- верхняя — задняя стенка лобных пазух;
- латеральная — медиальная стенка орбит;
- нижняя — *planum sphenoidale*;
- задняя — передняя стенка основной пазухи.

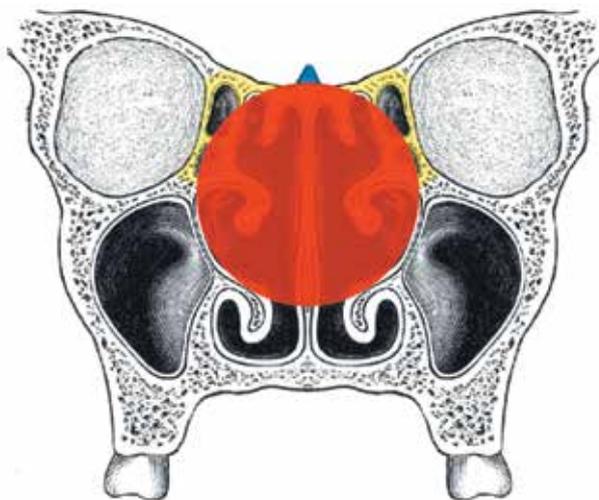


Рис. 3. Границы диссекции при выполнении эндоскопической краниофациальной резекции

Fig. 3. Resection margins during endoscopic craniofacial resection

Операция начинается с резекции двух задних третей носовой перегородки, рострума и передней стенки основной пазухи с удалением межпазушной перегородки. Краниальная часть носовой перегородки удаляется до уровня, когда через одну ноздрю можно одновременно увидеть верхушку двух средних носовых пазух. Этот прием позволяет работать в 4 руки и значительно облегчает маневрирование в полости носа. Следующим этапом выполняется поднадкостничная экзентерация клеток решетчатого лабиринта с обеих сторон по методике, описанной выше. Далее с помощью высокооборотного бора или ультразвукового скальпеля проводится резекция переднего основания черепа.

В процессе резекции необходимо выделить, коагулировать и пересечь передние и задние этмоидальные артерии. Затем удаляются *crista gali*, фрагмент твердой мозговой оболочки и – в случае эстезионеробластомы – обонятельные луковицы с одной или двух сторон.

Для реконструкции образовавшегося дефекта мы используем аутологичную *fascia lata*, которая укладывается в 3 слоя: 1-й слой – интракраниально интрадурально между веществом головного мозга и твердой мозговой оболочкой, 2-й – интракраниально экстрадурально между твердой мозговой оболочкой и основанием черепа, 3-й – экстракраниально поверх костей основания черепа. Дополнительно для большей герметичности область дефекта укрывается пластиной тахокомба и фибриновым клеем.

Распределение пациентов в зависимости от объема хирургического вмешательства представлено в табл. 3.

### Результаты

Общая и безрецидивная 2-летняя выживаемость пациентов в нашем исследовании составила 81,3 и 64,1 % соответственно (рис. 4), выживаемость без местного рецидива – 87,5 % (рис. 5).

Среднее время госпитализации составило 7 дней (2–14 дней) и зависело от объема хирургического вмешательства. Так, при выполнении краниофациальной резекции среднее время госпитализации было равно 12 дням, а при экзентерации в самостоятельном варианте или в сочетании с медиальной максиллэктомией – 5 дням. Мы не наблюдали серьезных осложнений в послеоперационном периоде. У 1 пациента на 3-и сутки после краниофациальной резекции отмечено появление ликвореи, которая самостоятельно купировалась на фоне противоотечной терапии на 17-е сутки, у 1 – после экзентерации клеток решетчатого лабиринта с резекцией медиальной стенки орбиты – ретробульбарная гематома без признаков компрессии зрительного нерва и нарушения зрения.

### Обсуждение

Согласно данным нашего исследования онкологический прогноз при злокачественных опухолях синоназальной локализации зависит от гистологического

Таблица 3. Распределение пациентов в зависимости от объема хирургического вмешательства, n (%)

Table 3. Patient distribution per surgical intervention volume, n (%)

Показатель Parameter	ПЭКРЛ (37/95; 38,9 %) SEELC (37/95; 38.9 %)	ПЭКРЛ + ММ (45/95; 47,4 %) SEELC + MM (45/95; 47.4 %)	КР (13/95; 13,7 %) CR (13/95; 13.7 %)
<b>Т-стадия:</b> T stage:			
T1	3 (8,1)	2 (4,4)	–
T2	25 (67,6)	15 (33,3)	5 (38,5)
T3	5 (13,5)	19 (42,3)	2 (15,4)
T4	4 (10,8)	9 (20,0)	6 (46,1)
<b>Гистологический тип опухоли:</b> Histological type of the tumor:			
меланома melanoma	–	30 (66,7)	–
плоскоклеточный рак squamous cell carcinoma	18 (48,6)	8 (17,8)	2 (15,3)
аденокарцинома adenocarcinoma	4 (10,8)	1 (2,2)	1 (7,7)
эстезионеробластома olfactory neuroblastoma	2 (5,4)	2 (4,4)	9 (69,2)
аденокистозный рак adenoid cystic carcinoma	6 (16,2)	1 (2,2)	–
саркома sarcoma	7 (18,9)	3 (6,7)	1 (7,7)

**Примечание.** ПЭКРЛ – поднадкостничная экзентерация клеток решетчатого лабиринта; ПЭКРЛ + ММ – поднадкостничная экзентерация клеток решетчатого лабиринта + медиальная максиллэктомия; КР – краниофациальная резекция.

**Note.** SEELC – subperiosteal exenteration of the ethmoidal labyrinth cells; SEELC + MM – subperiosteal exenteration of the ethmoidal labyrinth cells + medial maxillectomy; CR – craniofacial resection.

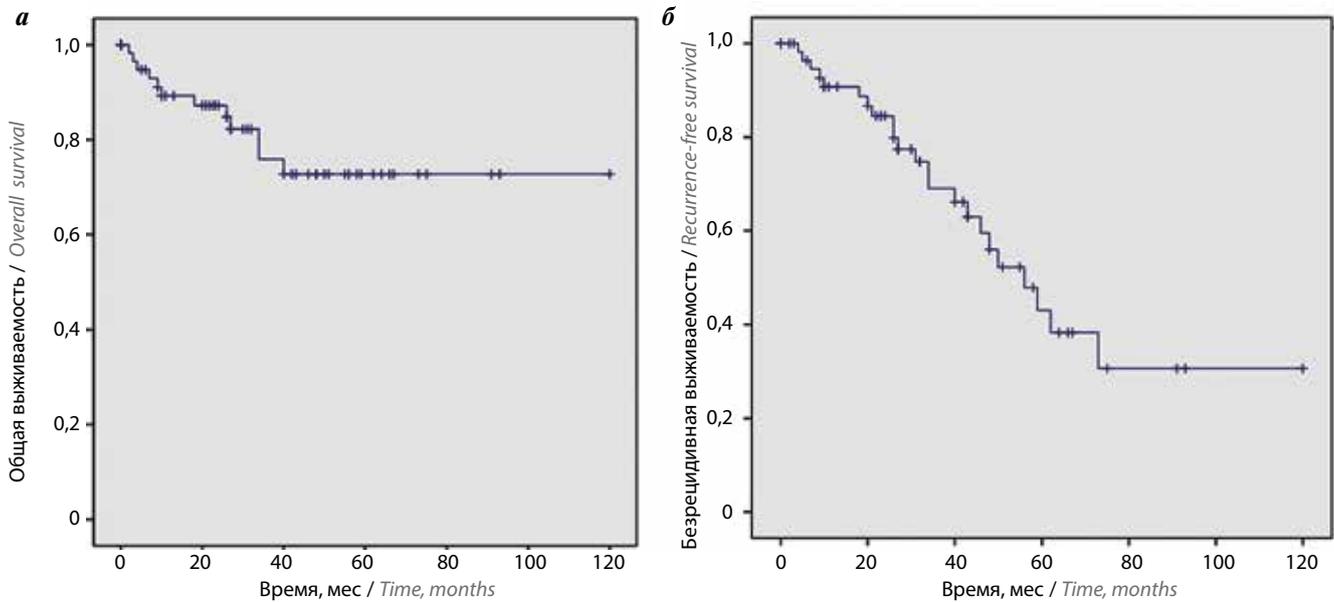


Рис. 4. Общая (а) и безрецидивная (б) выживаемость (по методу Каплана–Майера)

Fig. 4. Overall (a) and recurrence-free (b) survival (Kaplan–Meier method)

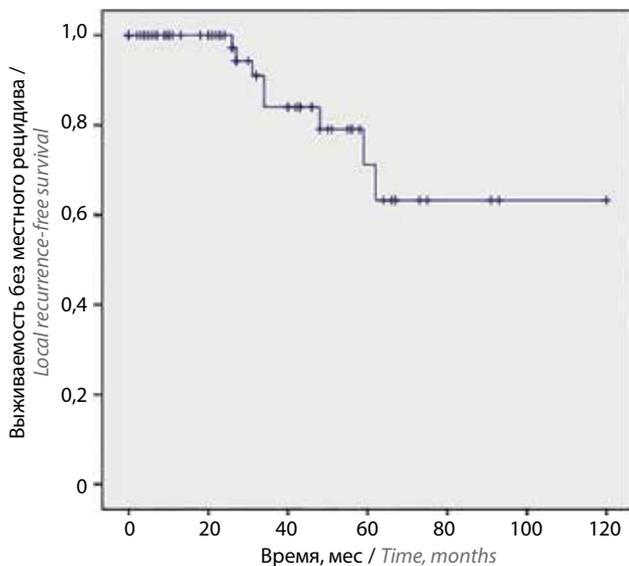


Рис. 5. Выживаемость без местного рецидива (по методу Каплана–Майера)

Fig. 5. Local recurrence-free survival (Kaplan–Meier method)

строения опухоли (рис. 6). Наилучшие результаты лечения получены при эстезионеиробластоме, наихудшие — при меланоме (табл. 4). Локальный контроль над опухолью также напрямую зависит от ее гистологического строения. В целом в исследуемой группе он достигнут в 87,5 % случаев (рис. 7), а в группе больных с синоназальной меланомой — в 81,8 %. Однако в ходе динамического наблюдения в сроки до 2 лет после хирургического вмешательства отдаленные метастазы диагностированы у 23,3 % (7/30) пациентов, и, вероятнее всего, эта цифра будет расти. Так, по данным D. Lombardi

и соавт., из 58 больных, включенных в исследование, в сроки до 5 лет отдаленные метастазы обнаружены в 39,6 % случаев [16]. Это еще раз подчеркивает важность проведения системной адъювантной терапии при синоназальной меланоме.

Пол пациентов в нашем исследовании не оказывал существенного влияния на отдаленные результаты лечения. Больные моложе 60 лет в целом имели менее благоприятный прогноз по сравнению с пожилыми. Схожие данные приводят и другие исследователи. Однако, по данным Y. Wang и соавт., для эстезионеиробластомы ситуация диаметрально противоположная: пациенты старше 65 лет имеют худший прогноз [17]. В нашем исследовании все больные с эстезионеиробластомой были моложе 65 лет.

У пациентов с первичными опухолями наблюдались лучшие показатели безрецидивной выживаемости и локальный контроль, чем у пациентов с рецидивом: 88,5 % против 73,8 % и 92,3 % против 81 % соответственно (рис. 8). При этом проведение неoadъювантной ХТ или ХЛТ существенно не влияло на результаты лечения, в то время как хирургическое вмешательство в самостоятельном варианте или в составе комплексной терапии ухудшало показатели выживаемости без локального рецидива (87,5 % против 76,9 %) (рис. 9), особенно сильно в случае плоскоклеточного рака и меланомы (60 % против 62,5 %) (рис. 10).

В ходе анализа результатов лечения прямой зависимости показателей выживаемости от местной распространенности опухоли установлено не было. Это объясняется более значимым влиянием на выживаемость гистологического строения опухоли. Так,

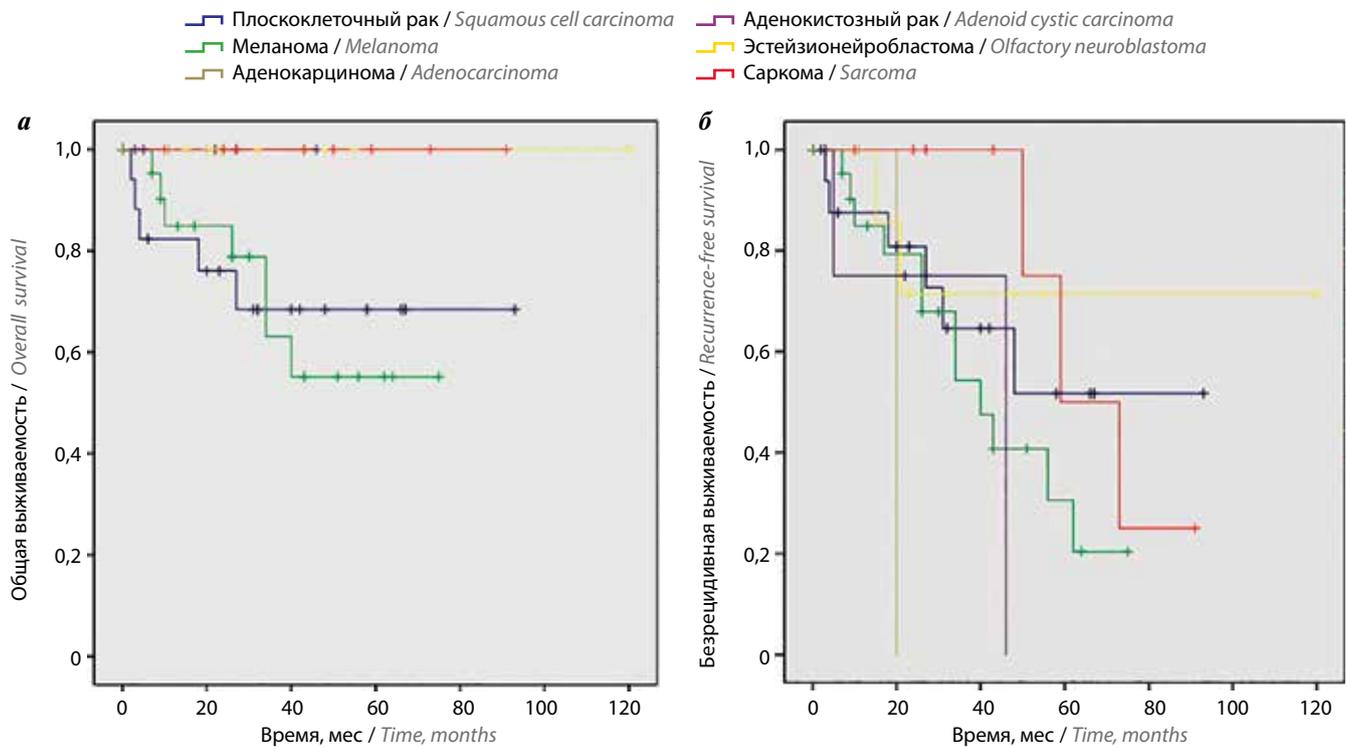


Рис. 6. Общая (а) и безрецидивная (б) выживаемость в зависимости от гистологического строения опухоли (по методу Каплана–Майера)

Fig. 6. Overall (a) and recurrence-free (б) survival depending on histological type of the tumor (Kaplan–Meier method)

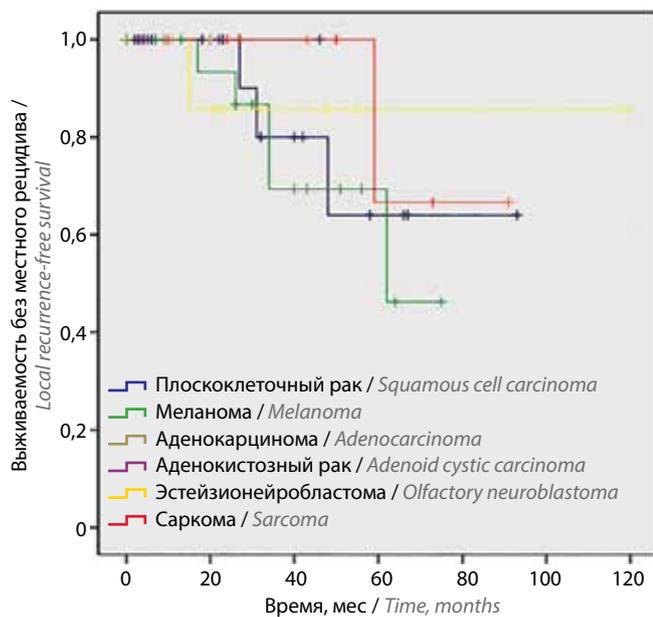


Рис. 7. Выживаемость без местного рецидива в зависимости от гистологического строения опухоли (по методу Каплана–Майера)

Fig. 7. Local recurrence-free survival depending on histological type of the tumor (Kaplan–Meier method)

эстезионейробластома даже небольших размеров в большинстве случаев вызывает деструкцию *crista gali*, что автоматически относит ее к категории Т4а. Однако при этом типе опухоли наблюдается значительно более

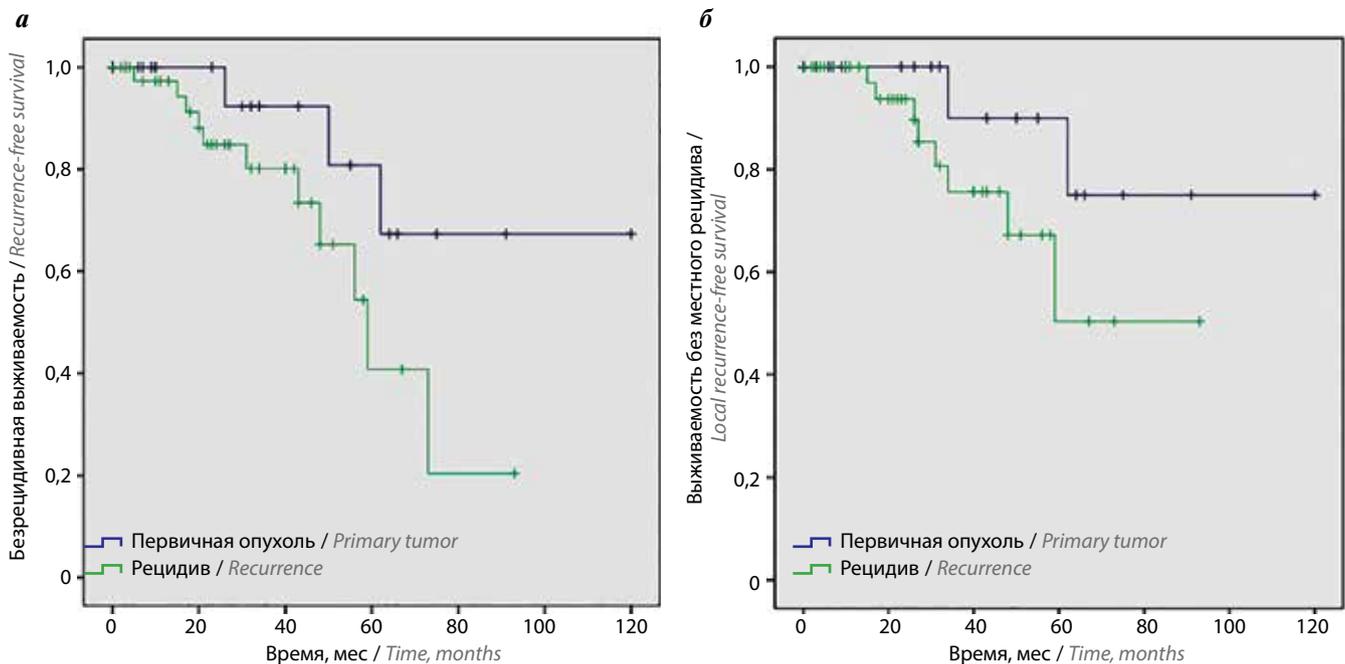
Таблица 4. Результаты лечения пациентов в зависимости от гистологического строения опухоли, %

Table 4. Treatment outcomes in patients depending on histological type of the tumor, %

Гистологический тип Histological type	ОВ OS	БРВ RFS	ВБМР LRFS
Плоскоклеточный рак Squamous cell carcinoma	73,7	68,4	84,2
Меланома Melanoma	70,8	50,0	79,2
Аденокарцинома Adenocarcinoma	100	75,0	100
Аденокистозный рак Adenoid cystic carcinoma	100	60	100
Эстезионейробластома Olfactory neuroblastoma	100	75,0	87,5
Саркома Sarcoma	100	62,5	87,0
Всего Total	81,3 %	64,1 %	87,5 %

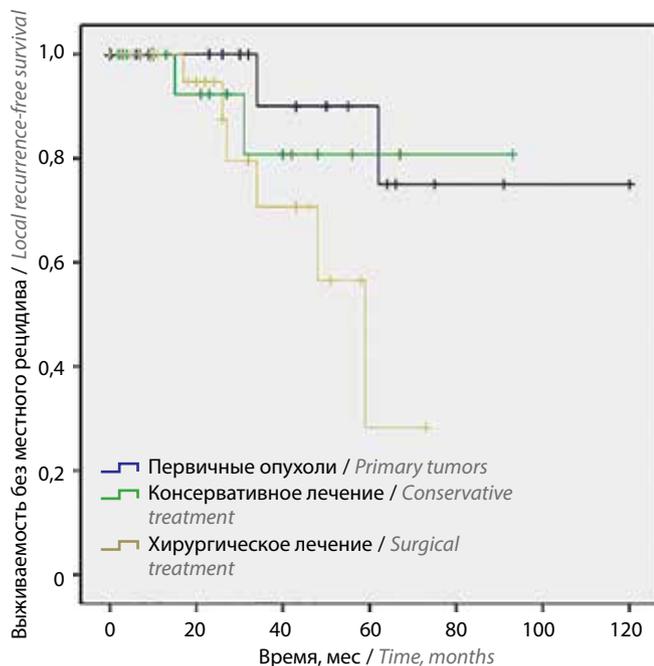
**Примечание.** ОВ – общая выживаемость; БРВ – безрецидивная выживаемость; ВБМР – выживаемость без местного рецидива. Данные получены с помощью метода Каплана–Майера.

Note. OS – overall survival; RFS – recurrence-free survival; LRFS – local recurrence-free survival. Data obtained using the Kaplan–Meier method.



**Рис. 8.** Безрецидивная выживаемость (а) и выживаемость без местного рецидива (б) в зависимости от предшествовавшего лечения (по методу Каплана–Майера)

**Fig. 8.** Recurrence-free (a) and recurrence-free (б) survival depending on previous treatment (Kaplan–Meier method)



**Рис. 9.** Выживаемость без местного рецидива в зависимости от неoadьювантного лечения (по методу Каплана–Майера)

**Fig. 9.** Local recurrence-free survival depending on previous treatment (Kaplan–Meier method)

благоприятный прогноз по сравнению с синоназальной меланомой даже небольшого размера, соответствующей критерию T2.

Для определения границ хирургической доступности эндоскопических вмешательств мы проанализи-

ровали влияние поражения таких критических структур, как твердая мозговая оболочка (краниально), задняя стенка гайморовой пазухи и крылонебная ямка (латерально). Поражение твердой мозговой оболочки наиболее часто встречалось при эстезионеробластоме (в 4 из 8 случаев), в то время как распространение в гайморову пазуху, крылонебную и подвисочную ямки – при плоскоклеточном раке (в 6 из 12 случаев) и меланоме (в 6 из 16 случаев). Поражение любой из этих анатомических структур является прогностически неблагоприятным фактором при эстезионеробластоме (75 % против 100 %) и плоскоклеточном раке (66,7 % против 91,7 %), но не влияет на частоту развития рецидивов при меланоме (83,3 % против 75 %) (рис 11).

### Заключение

Прогноз при злокачественных новообразованиях синоназальной локализации в первую очередь определяется гистологическим строением опухоли. Распространенность опухолевого процесса далеко не всегда коррелирует с результатами лечения. Трансназальные эндоскопические вмешательства в нашем исследовании позволили достичь 2-летней выживаемости без локального рецидива у 87,5 % больных при проведении комбинированной или комплексной терапии. Небольшое число наблюдений, разнообразие морфологических форм опухолей и невысокие сроки наблюдений не позволяют четко определить эффективность данного метода при каждом типе опухоли.

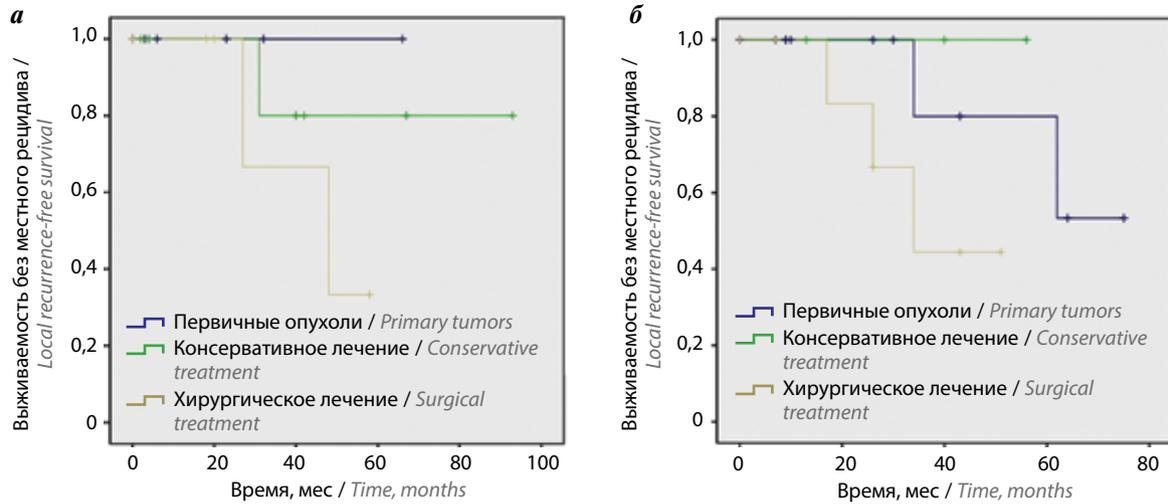


Рис. 10. Выживаемость без местного рецидива в зависимости от неoadъювантного лечения: а – при плоскоклеточном раке; б – при меланоме (по методу Каплана–Майера)

Fig. 10. Local recurrence-free survival depending on neoadjuvant treatment: а – in squamous cell carcinoma; б – in melanoma (Kaplan–Meier method)

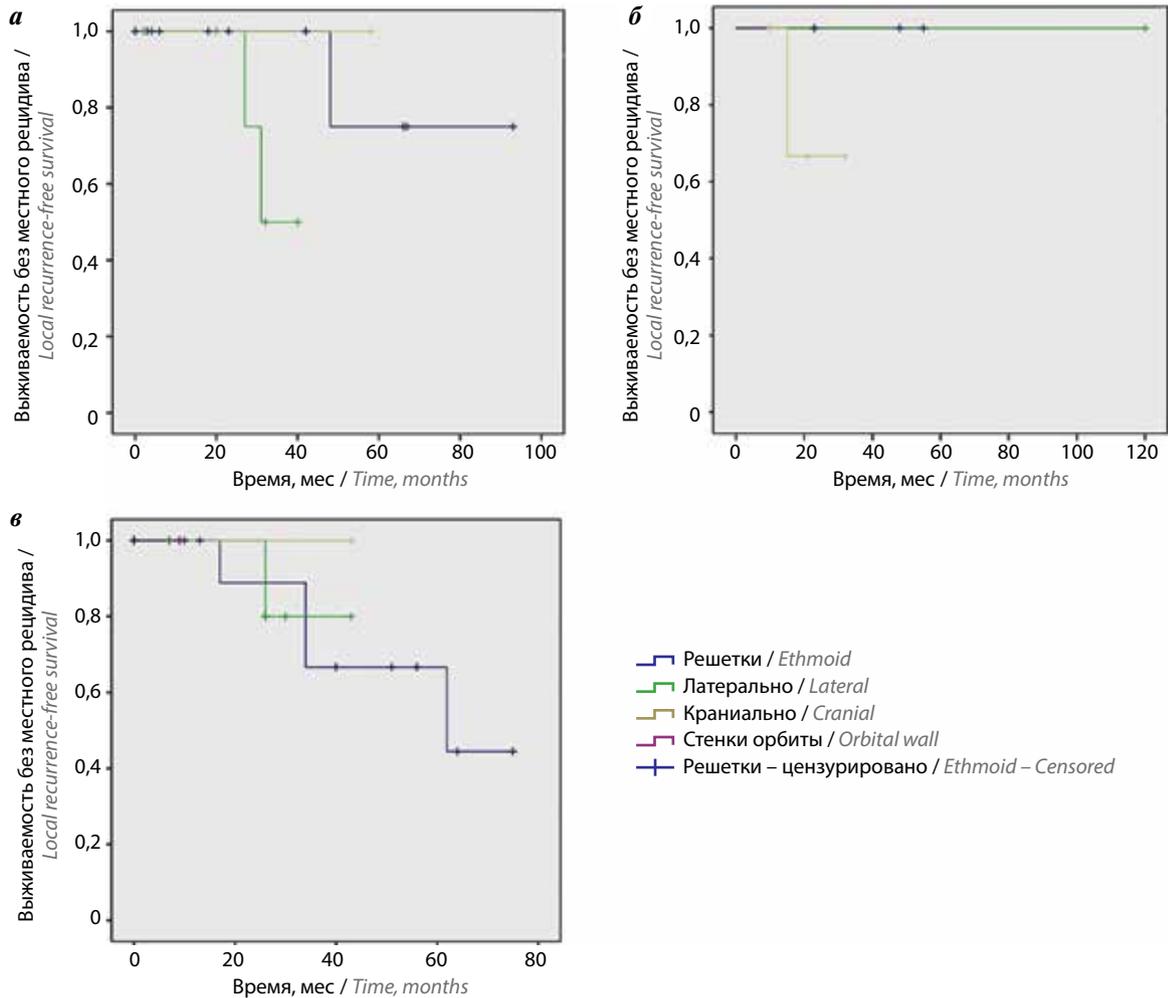


Рис. 11. Выживаемость без местного рецидива в зависимости от распространенности опухолевого процесса при плоскоклеточном раке (а), эстезионейробластоме (б) и меланоме (в) (по методу Каплана–Майера)

Fig. 11. Local recurrence-free survival depending on tumor advancement in squamous cell carcinoma (а), olfactory neuroblastoma (б), and melanoma (в) (Kaplan–Meier method)

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Goffart Y., Jorissen M., Daele J. et al. Minimally invasive endoscopic management of malignant sinonasal tumours. *Acta Oto-Rhino-Laryngol Belg* 2000;54(2):221e32.
- Roh H.J., Batra P.S., Citardi M.J. et al. Endoscopic resection of sinonasal malignancies: a preliminary report. *Am J Rhinol* 2004;18(4):239e46.
- Shipchandler T., Batra P.S., Citardi M.J. et al. Outcomes for endoscopic resection of sinonasal squamous cell carcinoma. *Laryngoscope* 2005;115(11):1983e7. DOI: 10.1097/01.mlg.0000178330.09881.6b
- Chen M. Minimally invasive endoscopic resection of sinonasal malignancies and skull base surgery. *Acta Otolaryngol* 2006;126(9):981e6. DOI: 10.1080/00016480600606780
- Lund V.J., Howard D.J., Wei W.I. Endoscopic resection of malignant tumors of the nose and sinuses. *Am J Rhinol* 2007;21(1):89e94. DOI: 10.2500/ajr.2007.21.2957
- Nicolai P., Battaglia P., Bignami M. et al. Endoscopic surgery for malignant tumors of the sinonasal tract and adjacent skull base: a 10-year experience. *Am J Rhinol* 2008;22(3):308e16. DOI: 10.2500/ajr.2008.22.3170
- Hagemann J., Roesner J., Helling S. et al. Long-term outcome for open and endoscopically resected sinonasal tumors. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2019;160(5):862e9. DOI: 10.1177/0194599818815881
- Higgins T., Thorp B.D., Rawlings B., Han J. Outcome results of endoscopic vs craniofacial resection of sinonasal malignancies: a systematic review and pooled-data analysis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2011;1(4):255e61. DOI: 10.1002/alr.20051
- Kim B.J., Kim D.W., Kim S.W. et al. Endoscopic versus traditional craniofacial resection for patients with sinonasal tumors involving the anterior skull base. *Clin Exp Otorhinolaryngol* 2008;1(3):148. DOI: 10.3342/ceo.2008.1.3.148
- Povolotsky R., Farber N.I., Bavier R.D. et al. Endoscopic versus open resection of non-squamous cell carcinoma sinonasal malignancies. *Laryngoscope* 2020;130(8):1872e6. DOI: 10.1002/lary.28270
- Castelnuovo P., Turri-Zanoni M., Battaglia P. et al. Sinonasal malignancies of anterior skull base: histology-driven treatment strategies. *Otolaryngol Clin North Am* 2016;49(1):183e200. DOI: 10.1016/j.otc.2015.09.012
- Ferrari M., Mattavelli D., Tomasoni M. et al. The MUSES: a prognostic study on 1360 patients with sinonasal cancer undergoing endoscopic surgery-based treatment. *Eur J Cancer* 2022;171:161e182. DOI: 10.1016/j.ejca.2022.05.010
- De Almeida J.R., Su S.Y., Koutourousiou M. et al. Endonasal endoscopic surgery for squamous cell carcinoma of the sinonasal cavities and skull base: oncologic outcomes based on treatment strategy and tumor etiology. *Head Neck* 2015;37(8):1163–9. DOI: 10.1002/hed.23731
- Nicolai P., Schreiber A., Bolzoni Villaret A. et al. Intestinal type adenocarcinoma of the ethmoid: outcomes of a treatment regimen based on endoscopic surgery with or without radiotherapy. *Head Neck* 2016;38(1):E996–1003. DOI: 10.1002/hed.24144
- Mays A.C., Bell D., Ferrarotto R. et al. Early stage olfactory neuroblastoma and the impact of resecting dura and olfactory bulb. *Laryngoscope* 2018;128(6):1274–80. DOI: 10.1002/lary.26908
- Lombardi D., Bottazzoli M., Turri-Zanoni M. et al. Sinonasal mucosal melanoma: a 12-year experience of 58 cases. *Head Neck* 2016;38(1):E1737–45. DOI: 10.1002/hed.24309
- Yin Z., Wang Y., Wu Y. et al. Age distribution and age-related outcomes of olfactory neuroblastoma: a population-based analysis. *Cancer Manag Res* 2018;10:1359e64. DOI: 10.2147/CMAR.S1519

**Вклад авторов**

М.В. Болотин: проведение операций, другого лечения, ассистирование на операциях, получение и анализ клинических данных, написание текста статьи, подготовка иллюстративного материала;

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

А.Э. Рапортинова: ассистирование на операциях, проведение лечения;

Д.А. Пешко: ассистирование на операциях, проведение другого лечения, анализ клинических данных.

**Authors' contributions**

M.V. Bolotin: conducting operations, other treatment, assisting in operations, obtaining and analyzing clinical data, article writing, preparing illustrative material;

A.M. Mudunov: conducting operations, scientific editing, scientific consulting;

A.E. Raportinova: surgical assistance, treatment;

D.A. Peshko: surgical assistance, other treatment, analysis of clinical data.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

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

А.М. Мудунов / A.M. Mudunov: <https://orcid.org/0000-0002-0918-3857>

А.Э. Рапортинова / A.E. Raportinova: <https://orcid.org/0000-0001-9894-6264>

Д.А. Пешко / D.A. Peshko: <https://orcid.org/0000-0003-1611-4603>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

**Финансирование.** Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

**Funding.** The article was prepared without external funding.

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики**

Протокол исследования одобрен комитетами по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

**Compliance with patient rights and principles of bioethics**

The study protocol was approved by the biomedical ethics committees of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia.

**Статья поступила:** 01.10.2024. **Принята к публикации:** 17.10.2024. **Опубликована онлайн:** 06.11.2024.

**Article submitted:** 01.10.2024. **Accepted for publication:** 17.10.2024. **Published online:** 06.11.2024.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-3-41-48>

# Сравнительный анализ уровня экспрессии p16 и PD-L1 при плоскоклеточном раке ротоглотки и CUP-синдроме

М.И. Соколова<sup>1</sup>, В.И. Павлова<sup>2</sup>, А.О. Гузь<sup>3</sup>, А.В. Симонов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГАОУ ТО «Многопрофильный клинический медицинский центр “Медицинский город”»; Россия, 625041 Тюмень, ул. Барнаульская, 32;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 625023 Тюмень, ул. Одесская, 54;

<sup>3</sup>ГАОУ «Челябинский областной центр онкологии и ядерной медицины»; Россия, 454087 Челябинск, ул. Блюхера, 42

**Контакты:** Мария Ивановна Соколова [mascha23.06@mail.ru](mailto:mascha23.06@mail.ru)

**Введение.** Метастазы без выявленного первичного очага (CUP-синдром, CUP – cancer of unknown primary) встречаются в 2–4 % случаев злокачественных опухолей. Отличительными чертами данной патологии являются ранняя метастатическая диссеминация, слабый ответ на традиционную химиотерапию и агрессивное течение. Использование ингибиторов иммунных контрольных точек, нацеленных на рецептор программируемой клеточной гибели 1 (PD-1) и его лиганд (PD-L1), продемонстрировало хорошие результаты в лечении различных типов рака, в том числе плоскоклеточного рака ротоглотки (ПРР). При CUP-синдроме эффективность ингибиторов иммунных контрольных точек редко исследуется, а экспрессия PD-L1 зачастую не оценивается.

**Цель исследования** – сравнить частоту гиперэкспрессии p16 и PD-L1 при ПРР и CUP-синдроме, а также проанализировать зависимость показателей выживаемости от уровня экспрессии наиболее значимого прогностического маркера – p16.

**Материалы и методы.** В исследование включен 121 пациент (59 – с ПРР и 62 – с CUP-синдромом), с 2019 по 2023 г. получавший лечение в многопрофильном клиническом медицинском центре «Медицинский город» (г. Тюмень) и Челябинском областном центре онкологии и ядерной медицины. Иммуногистохимическое исследование проводилось с помощью VENTANA BenchMark GX с первичными антителами к PD-L1 (clone SP263, США) и p16 (US Biological, США). Статистическая обработка данных проводилась с использованием статистической программы SPSS 26. Отдаленные результаты лечения оценены по показателям 1-, 3-, 5-летней выживаемости и медианы выживаемости. Для анализа общей выживаемости использовали метод Каплана–Майера. Статистическую достоверность выявленных различий оценивали с помощью критерия Кокса.

**Результаты.** Изучаемые группы достоверно не различались по полу ( $p = 0,472$ ), возрасту ( $p = 0,640$ ) пациентов и стадии N ( $p = 0,262$ ). Возраст больных в общей выборке варьировал от 42 лет до 81 года (медиана возраста –  $61,89 \pm 11,9$  года; средний возраст  $60,81 \pm 9,8$  года). Частота экспрессии PD-L1 оказалась выше при CUP-синдроме и составила 92 %, при ПРР – 73 % (различия статистически значимы;  $p = 0,01$ ). При анализе ассоциации ПРР и CUP-синдрома с вирусом папилломы человека выявлено статистически значимое различие в гиперэкспрессии p16: у пациентов с ПРР чаще наблюдался положительный p16-статус (53 % случаев), тогда как у пациентов с CUP-синдромом – p16-отрицательный (73 % случаев). Средняя продолжительность жизни больных ПРР с p16-положительным статусом составила 62,65 мес (95 % доверительный интервал 54,98–70,31), минимальный срок наблюдения – 12 мес, максимальный – 70 мес. Средняя продолжительность жизни больных с CUP-синдромом и положительным p16-статусом оказалась равна 66,22 мес (95 % доверительный интервал 56,35–76,10), минимальный срок наблюдения – 12 мес, максимальный – 70 мес. Статистически значимых различий в показателях выживаемости пациентов с ПРР и CUP-синдромом не обнаружено ( $p = 0,999$ ).

**Заключение.** В ходе исследования у пациентов с CUP-синдромом выявлена более высокая экспрессия PD-L1 по сравнению с пациентами с ПРР: 92 и 73 % соответственно ( $p = 0,01$ ). Полученные результаты подчеркивают важность рутинного исследования уровня экспрессии PD-L1 у больных с CUP-синдромом. Частота встречаемости гиперэкспрессии p16 при ПРР была выше, чем при CUP-синдроме: 53 % против 27 % ( $p = 0,02$ ), что согласуется с мировыми эпидемиологическими данными: из всех злокачественных новообразований головы и шеи ВПЧ-инфекция наиболее распространена при ПРР, а следовательно, является важным признаком наличия скрыто протекающего орофарингеального рака при CUP-синдроме.

**Ключевые слова:** CUP-синдром, плоскоклеточный рак ротоглотки, экспрессия p16, экспрессия лиганда рецептора программируемой клеточной гибели 1, общая выживаемость

**Для цитирования:** Соколова М.И., Павлова В.И., Гузь А.О., Симонов А.В. Сравнительный анализ уровня экспрессии p16 и PD-L1 при плоскоклеточном раке ротоглотки и CUP-синдроме. Опухоли головы и шеи 2024;14(3):41–8.  
DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-3-41-48>

## Comparative analysis of the expression of p16, PD-L1 in squamous cell carcinoma of the oropharynx and CUP syndrome

M.I. Sokolova<sup>1</sup>, V.I. Pavlova<sup>2</sup>, A.O. Guz<sup>3</sup>, A.V. Simonov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Tyumen Region Multidisciplinary Clinical Medical Center “Medical City”; 32 Barnaulskaya St., Tyumen 625041, Russia;

<sup>2</sup>Tyumen State Medical University, Ministry of Health of Russia; 54 Odesskaya St., Tyumen 625023, Russia;

<sup>3</sup>Chelyabinsk Region Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine; 42 Blukhera St., 454087 Chelyabinsk, Russia

**Contacts:** Maria Ivanovna Sokolova [mascha23.06@mail.ru](mailto:mascha23.06@mail.ru)

**Introduction.** Metastases in the absence of a primary tumor (cancer of unknown primary (CUP) syndrome) are diagnosed in 2–4 % of malignant tumor cases. This pathology is characterized by early metastatic dissemination, weak response to conventional chemotherapy, and aggressive progression. The use of checkpoint inhibitors targeting programmed cell death protein 1 (PD-1) and its ligand (PD-L1) has shown good results in treatment of various cancers including oropharyngeal squamous cell carcinoma (OPSCC). In CUP syndrome, the effectiveness of checkpoint inhibitors is rarely investigated, and PD-L1 expression is often not measured.

**Aim.** To compare the frequency of p16 and PD-L1 hyperexpression in OPSCC and CUP syndrome, and to analyze dependency of survival rates on the level of expression of p16, the most important prognostic marker.

**Materials and methods.** The study included 121 patients (59 with OPSCC and 62 with CUP syndrome) who received medical treatment in the Multidisciplinary Medical Center “Medical City” (Tyumen) and Chelyabinsk Oncological Center of Oncology and Nuclear Medicine between 2019 and 2023. Immunohistochemical examination was performed using the VENTANA BenchMark GX with primary antibodies against PD-L1 (clone SP263, USA) and p16 (US Biological, USA). Statistical analysis of the data was performed using SPSS 26 software. Long-term treatment outcomes were evaluated using 1-, 3-, 5-year survival rates and median survival. Overall survival was analyzed using the Kaplan-Meier method. Statistical significance of the differences was evaluated using the Cox model.

**Results.** The studied groups did not differ by sex ( $p = 0.472$ ), age ( $p = 0.640$ ), and N stage ( $p = 0.262$ ). Patient age in the whole population varied between 42 and 81 years (median age  $61.89 \pm 11.9$  years; mean age  $60.81 \pm 9.8$  years). PD-L1 expression rate was higher in CUP syndrome at 92 % compared to 73 % in OPSCC (statistically significant difference;  $p = 0.01$ ). Analysis of the association of ORSCC and CUP syndrome with human papilloma virus showed statistically significant difference in p16 hyperexpression: patients with OPSCC had p16-positive status more frequently (53 % of cases) while patients with CUP syndrome mostly had p16-negative status (73 % of cases). Mean life expectancy of patients with OPSCC and p16-positive status was 62.65 months (95 % confidence interval 54.98–70.31), minimal observation period was 12 months, maximal was 70 months. Mean life expectancy of patients with CUP syndrome and positive p16 status was 66.22 months (95 % confidence interval 56.35–76.10), minimal observation period was 12 months, maximal was 70 months. No statistically significant differences in survival rates of patients with OPSCC and CUP syndrome were found ( $p = 0.999$ ).

**Conclusion.** The study showed higher PD-L1 expression in patients with CUP syndrome compared to patients with OPSCC: 92 and 73 %, respectively ( $p = 0.01$ ). The obtained results highlight the importance of routine PD-L1 expression evaluation in patients with CUP syndrome. The frequency of p16 hyperexpression was higher in OPSCC compared to CUP syndrome: 53 % versus 27 % ( $p = 0.02$ ) which agrees with the worldwide epidemiological data: among all malignant neoplasms of the head and neck, HPV infection is most common in OPSCC. Therefore, it serves as an important sign of hidden oropharyngeal cancer in CUP syndrome.

**Keywords:** CUP syndrome, squamous cell carcinoma of the oropharynx, expression of p16, expression of programmed death-ligand 1, overall survival

**For citation:** Sokolova M.I., Pavlova V.I., Guz A.O., Simonov A.V. Comparative analysis of the expression of p16, PD-L1 in squamous cell carcinoma of the oropharynx and CUP syndrome. Opuholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2024;14(3): 41–8. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-3-41-48>

## Введение

Заболеваемость злокачественными опухолями во всем мире составляет более 24,5 млн случаев в год, смертность от них – 9,6 млн случаев в год. С 2007 по 2017 г. эти показатели увеличились более чем на 30 % [1]. Метастазы без выявленного первичного очага (CUP-синдром, CUP – cancer of unknown primary) встречаются в 2–4 % случаев злокачественных новообразований. Отличительными чертами данной патологии являются ранняя метастатическая диссеминация, слабый ответ на традиционную химиотерапию и агрессивное течение [1, 2]. Доля метастазов без выявленного первичного очага в области головы и шеи составляет до 9 %, плоскоклеточного рака – 53–77 %.

Несмотря на комплексное диагностическое обследование, до 43 % первичных опухолей остаются рентгенологически невыявленными. В 15–20 % случаев первичный очаг не находят даже при аутопсии [3]. Предположительно, благодаря совершенствованию методов визуализации частота развития CUP-синдрома снижается, но сложность диагностики и лечения данной патологии по-прежнему остается актуальной проблемой [3, 4].

Идентификация первичной опухоли представляет собой наиболее важный аспект улучшения показателей выживаемости и качества жизни пациентов с CUP-синдромом. Как и в случае плоскоклеточного рака ротоглотки (ППР), CUP-синдром в основном впервые проявляется метастатическим поражением шейных лимфатических узлов (ЛУ) [5], что в большей степени связано с особенностями лимфатического дренажа глотки в шейных ЛУ II–IV уровней (согласно классификации К.Т. Robbins и соавт.) [6]. Поскольку симптомы заболевания не являются специфическими, большую роль в поиске первичного очага играют клиничко-радиологическая диагностика и гистопатологическое исследование ткани ЛУ (экспрессия p16, подтверждающая ассоциацию с вирусом папилломы человека (ВПЧ) и вирусом Эпштейна–Барр, участвующим в канцерогенезе рака носоглотки) [7].

Лечение пациентов с метастазами в шейные ЛУ до сих пор вызывает многочисленные споры, поскольку имеющиеся лечебно-диагностические алгоритмы основаны на результатах нерандомизированных исследований на небольшой выборке пациентов [8]. При этом односторонняя шейная лимфодиссекция с последующей лучевой терапией часто проводится в качестве начальной терапии [8, 9]. Кроме того, согласно имеющимся данным небная тонзиллэктомия и мукозэктомия основания языка являются ценными диагностическими методами идентификации первичной опухоли и радикального лечения [10, 11].

Результаты лечения ППР, подчеркивающие важность изучения микроокружения опухоли и его взаимодействия с опухолевыми клетками, послужили

основой иммунотерапии [11–13]. Использование ингибиторов контрольных иммунных точек, нацеленных на рецептор программируемой клеточной гибели 1 (PD-1) и его лиганд (PD-L1), продемонстрировало успех в лечении различных типов рака, в том числе ППР.

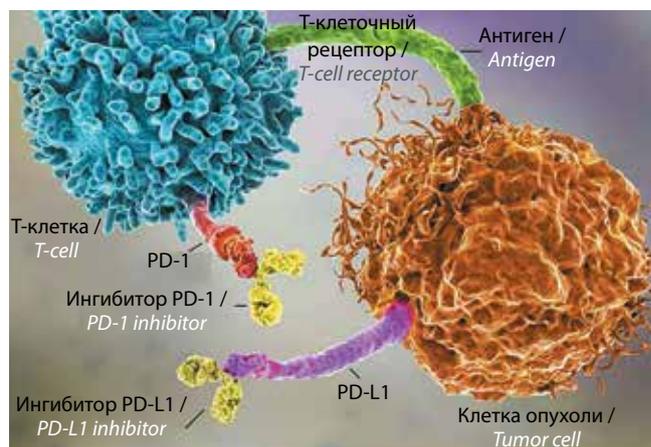
PD-L1 представляет собой трансмембранный белок на поверхности антигенпрезентирующих и опухолевых клеток, который также экспрессируется на поверхности иммунных лимфоцитов. Связывание PD-L1 с PD-1 ингибирует пролиферацию и цитотоксичность лимфоцитов (рис. 1) [14–16].

Высокие показатели выживаемости и ответ на иммунотерапию у пациентов с ППР подтверждены данными метаанализа J.J. Patel и соавт. [17]. Известно, что при CUP-синдроме эффективность ингибиторов иммунных контрольных точек рутинно не изучается, а экспрессия PD-L1 зачастую не оценивается [18].

**Цель исследования** – сравнение уровней экспрессии PD-L1 и p16 у пациентов с ППР и CUP-синдромом, что, вероятно, позволит расширить возможность проведения таргетной терапии и улучшить прогноз больных с CUP-синдромом.

## Материалы и методы

В исследование включен 121 пациент (59 – с ППР и 62 – с CUP-синдромом), с 2019 по 2023 г. получавший лечение в многопрофильном клиническом медицинском центре «Медицинский город» (г. Тюмень) и Челябинском областном центре онкологии и ядерной медицины. Данные получены в ходе ретроспективного анализа первичной документации: медицинской карты пациента, получающего медицинскую помощь в амбулаторных условиях (форма 025/у), медицинской карты стационарного больного (форма 003/у), выписного эпикриза, результатов лабораторно-инструментальных исследований.



**Рис. 1.** Связывание лиганда рецептора программируемой клеточной гибели 1 (PD-L1) с рецептором программируемой клеточной гибели 1 (PD-1)  
Fig. 1. Binding of programmed death-ligand 1 (PD-L1) to programmed cell death 1 (PD-1)

**Критерии включения в исследование:**

- гистологически подтвержденный ПРР;
- СUP-синдром:
  - морфологически подтвержденный метастаз плоскоклеточного рака в ЛУ шеи (по результатам цитологического (тонкоигольная аспирационная биопсия), гистологического (core-биопсия, открытая биопсия) обследований, шейной лимфодиссекции);
  - отсутствие данных, свидетельствующих о метастатическом поражении ЛУ другой локализации;
  - отсутствие данных, свидетельствующих о наличии первичной опухоли после первичного стандартного обследования.

**Иммуногистохимическое исследование.** Ткань, фиксированная в формалине и заключенная в парафин (FFPE), разрезана с помощью микротомы HM 355S (International GmbH, Walldorf, Германия) на участки толщиной 2–3 мкм и депарафинизирована при 65 °С. Иммуногистохимическое окрашивание проводили с использованием препарата VENTANA BenchMark GX с первичными антителами к PD-L1 (clone SP263, США) и p16 (US Biological, США). Предметные стекла окрашивали гематоксилином. После их обезвоживания путем погружения в этанол и ксилол (по 2 мин в каждый) проводили световую микроскопию. Показатель combined positive score (CPS, отношение опухолевых и лимфоидных клеток с экспрессией PD-L1 к общему количеству жизнеспособных опухолевых клеток, умноженное на 100) отражал мембранозную экспрессию PD-L1 в клетках опухоли. При уровне экспрессии  $\geq 1$  % опухоль считалась PD-L1-положительной, поскольку данный порог использовался в исследовании KEYNOTE-012, посвященном анализу ингибирования PD-1 при ПРР [14],

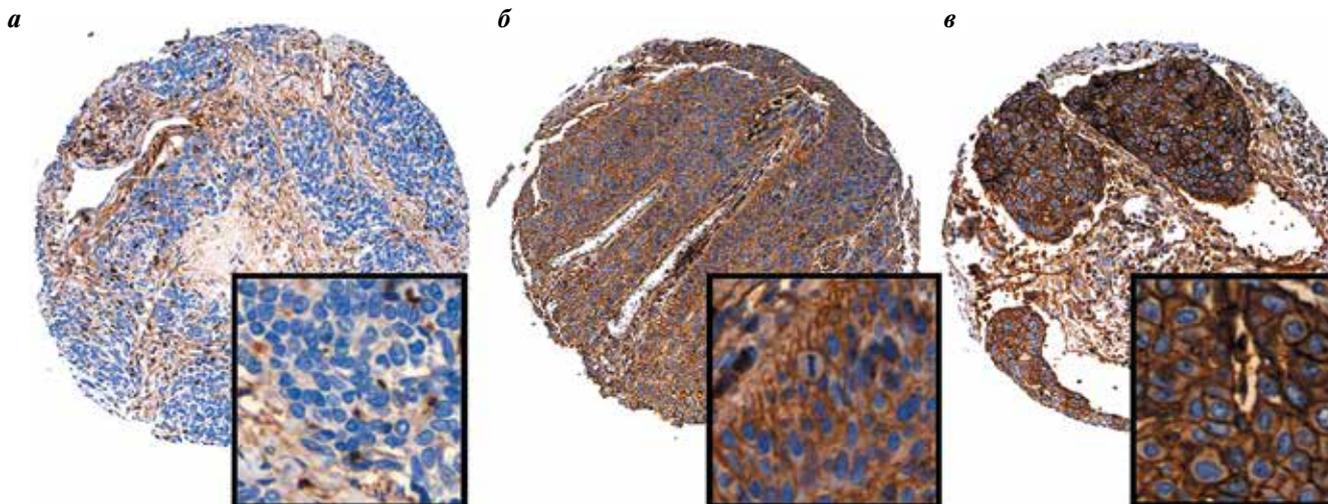
а опухоли с выраженным ядерным и цитоплазматическим окрашиванием p16 ( $>70$  % опухолевых клеток) – p16-положительными (рис. 2, 3).

**Статистический анализ.** Полученные данные зарегистрированы в электронной базе, созданной на персональном компьютере. С помощью программы Microsoft Office Excel составлена многоуровневая электронная таблица. Статистическую обработку результатов проводили с использованием статистической программы SPSS 26. Отдаленные результаты лечения оценены по показателям 1-, 3- и 5-летней выживаемости, а также медианы выживаемости. Для анализа общей выживаемости пациентов использовали метод Каплана–Майера. Статистическая достоверность выявленных различий между группами разных методов лечения оценивалась с помощью критерия Кокса. При  $p < 0,05$  результат считался статистически значимым.

**Характеристика пациентов.** В 1-ю группу вошли 62 пациента с СUP-синдромом, у которых по результатам комплексного первичного обследования не обнаружено данных, свидетельствующих о первичной опухоли. Средний возраст больных составил  $65 \pm 8,4$  года. Большинство пациентов – мужчины (61 % случаев). Во 2-ю группу вошли 59 пациентов с ПРР, средний возраст которых составил  $57 \pm 11,2$  года. В данной когорте также преобладали мужчины (76 % случаев).

В распределении пациентов по стадиям N существенных различий между группами не отмечено: в основном наблюдались стадии N1 и N2. У больных с СUP-синдромом заболевание стадии N3 встречалось чаще, чем у больных ПРР: 18 и 5 % случаев соответственно.

Обе изучаемые группы статистически значимо не различались по полу ( $p = 0,472$ ), возрасту ( $p = 0,640$ )



**Рис. 2.** Экспрессия лиганда рецептора программируемой клеточной гибели 1 (PD-L1): а – положительная; б – низкой степени; в – высокой степени  
**Fig. 2.** Expression of programmed death-ligand 1 (PD-L1): а – positive; б – mild; в – high

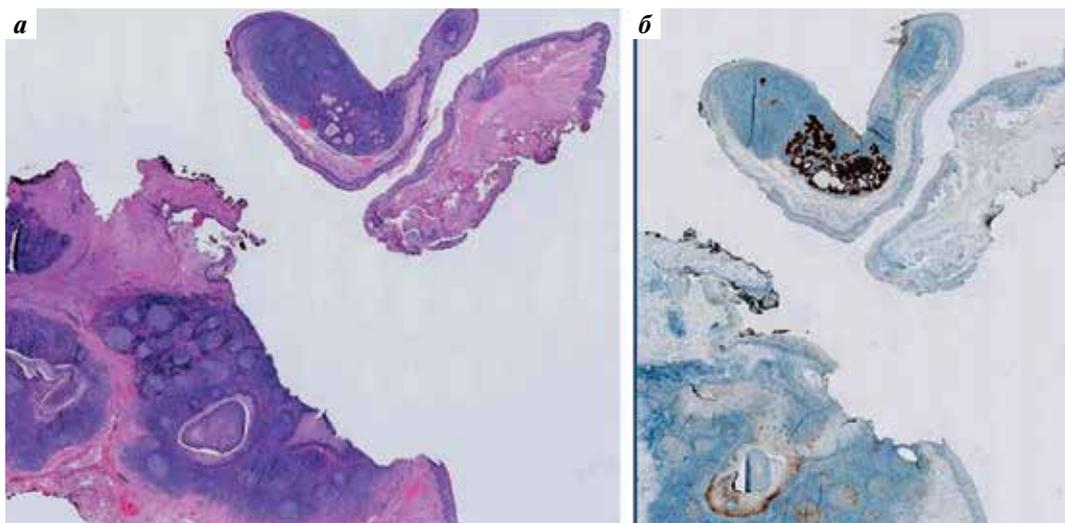


Рис. 3. Экспрессия p16: а – отрицательная; б – положительная

Fig. 3. Expression of p16: a – negative; б – positive

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование

Table 1. Characteristics of the patients included in the study

Показатель Parameter	CUP-синдром (n = 62) CUP syndrome (n = 62)	Плоскоклеточный рак ротоглотки (n = 59) Squamous cell carcinoma of oropharynx (n = 59)	p
Пол, абс. (%): Sex, abs. (%):			
мужской male	38 (61)	45 (76)	0,472
женский female	24 (39)	14 (24)	
Возраст, лет, среднее значение ± ошибка среднего Age, years, mean ± standard error	65 ± 8,4	57 ± 11,2	0,640
N-стадия, абс. (%): N-stage, abs. (%):			
N1	14 (23)	26 (44)	0,262
N2	37 (60)	30 (51)	
N3	11 (18)	3 (5)	

пациентов и стадии N ( $p = 0,262$ ) (табл. 1). Возраст больных в общей выборке варьировал от 42 лет до 81 года (медиана возраста  $61,89 \pm 11,9$  года; средний возраст  $60,81 \pm 9,8$  года).

### Результаты

Проведен ретроспективный анализ результатов иммуногистохимического исследования уровней экспрессии PD-L1 (CPS) и p16 (табл. 2). Частота экспрессии PD-L1 оказалась выше при CUP-синдроме, чем при ПРР: 92 и 73 % случаев соответственно; различия статистически значимы ( $p = 0,01$ ). При анализе ассоциации ПРР и CUP-синдрома с ВПЧ выявлены статистически значимые различия в гиперэкспрессии p16 между группами: в группе ПРР преобладали пациенты

с положительным p16-статусом (53 % случаев), в группе CUP-синдрома – с отрицательным (73 % случаев).

Таблица 2. Уровни экспрессии p16 у пациентов с CUP-синдромом и плоскоклеточным раком ротоглотки (ПРР), n (%)

Table 2. Expression levels of p16 in patients with cancer of unknown primary (CUP syndrome) and squamous cell carcinoma of the oropharynx (OPSCC), n (%)

p16-статус p16-status	CUP-синдром (n = 62) CUP syndrome (n = 62)	ПРР (n = 59) OPSCC (n = 59)	p
p16+	17 (27)	31 (53)	0,024
p16–	45 (73)	28 (47)	

**Таблица 3.** Показатели общей выживаемости у пациентов с CUP-синдромом и плоскоклеточным раком ротоглотки (ППР) и положительным p16-статусом, %

Table 3. Overall survival rates in patients with p16 positive status in the group with cancer of unknown primary (CUP syndrome) and squamous cell carcinoma of the oropharynx (OPSCC), %

Группа Group	1-летняя выживаемость 1-year survival	3-летняя выживаемость (95 % доверительный интервал) 3-year survival (95 % confidence interval)	5-летняя выживаемость (95 % доверительный интервал) 5-year survival (95 % confidence interval)
ППР OPSCC	100	96 (83–99)	77 (60–88)
CUP-синдром CUP syndrome	100	100	88 (65–97)

В ходе изучения комбинации экспрессии PD-L1 и p16 выявлено, что у пациентов с CUP-синдромом гиперэкспрессия PD-L1 чаще отмечается при отрицательном p16-статусе (35 % случаев). При ППР более часто наблюдалась комбинация положительного p16-статуса и отрицательного PD-L1-статуса (46 % случаев).

Поскольку экспрессия маркера ВПЧ-инфекции – белка p16 – является наиболее важным прогностическим фактором, изучена связь между показателями общей выживаемости и p16-статусом у пациентов с CUP-синдромом и ППР (табл. 3).

Средняя продолжительность жизни пациентов с ППР и положительным p16-статусом составила 62,65 мес (95 % доверительный интервал (ДИ) 54,98–70,31), минимальный срок наблюдения – 12 мес, максимальный – 70 мес. Средняя продолжительность жизни больных с CUP-синдромом и положительным p16-статусом оказалась равной 66,22 мес (95 % ДИ 56,35–76,10), минимальный срок наблюдения – 12 мес, максимальный – 70 мес. Статистически значимых различий в показателях выживаемости пациентов с ППР и CUP-синдромом не обнаружено ( $p = 0,999$ ) (рис. 4).

### Обсуждение

В данном исследовании сравнивались уровни экспрессии PD-L1 и p16 у пациентов с CUP-синдромом и ППР. У больных с CUP-синдромом выявлена более выраженная экспрессия PD-L1 – 92 %. Это важно, поскольку при традиционной терапии риск развития рецидива и токсических побочных реакций остается высоким [19–21]. В таком случае иммунотерапия может стать дополнительной лечебной опцией [22, 23]. Данная особенность еще более важна для пациентов с отрицательным p16-статусом, поскольку связана с худшим прогнозом [23, 24].

Для дальнейшего изучения особенностей онкогенеза при CUP-синдроме проанализирована частота гиперэкспрессии белка p16. Известно, что среди всех злокачественных новообразований головы и шеи ВПЧ-инфекция наиболее распространена при ППР,

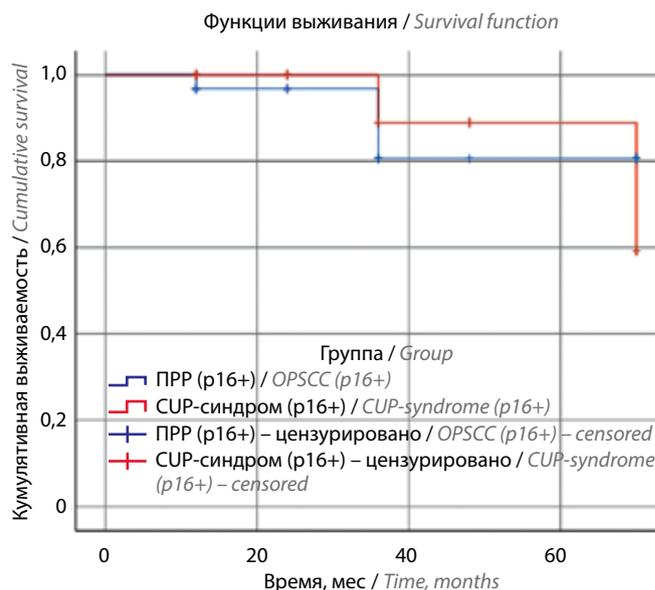
**Рис. 4.** Кумулятивная (накопленная) выживаемость пациентов с плоскоклеточным раком ротоглотки (ППР) и CUP-синдромом и положительным p16-статусом

Fig. 4. Cumulative survival of patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma (OPSCC) and CUP syndrome and positive p16 status

а следовательно, она является важным признаком наличия скрыто протекающего орофарингеального рака при CUP-синдроме [10]. По некоторым данным, до 90 % пациентов с CUP-синдромом имеют положительный p16-статус [25]. В нашем исследовании у 27 % больных с CUP-синдромом и 53 % с ППР опухоли были p16-положительными. Возможное объяснение данной эпидемиологической особенности связано с долей населения, инфицированного ВПЧ [26]. Это предполагает сходство канцерогенеза CUP-синдрома и ППР. В случае, когда CUP-синдром является регрессированным первичным опухолевым очагом, ротоглотка остается наиболее вероятной областью его происхождения. Возможность идентификации первичного очага открывает больше терапевтических возможностей, включая использование «таргетной» лучевой терапии, а в некоторых случаях позволяет ограничиться радикальным

хирургическим лечением и последующим динамическим наблюдением [10, 26].

Результаты проведенного исследования продемонстрировали значительно более высокие показатели выживаемости пациентов с ВПЧ-положительными СУР-синдромом и ПРР. В то же время при ВПЧ-отрицательных опухолях часто возникают рецидивы [27]. В исследовании KEYNOTE-012 ответ на иммунотерапию пембролизумабом наблюдался в 32 % случаев ВПЧ-положительного и 18 % случаев ВПЧ-отрицательного рецидивирующего или метастатического ПРР [24].

### Заключение

В ходе исследования выявлена более высокая экспрессия PD-L1 у пациентов с СУР-синдромом по сравнению с пациентами с ПРР: 92 и 73 % соответственно ( $p = 0,01$ ). Полученные результаты подчеркивают важ-

ность рутинного исследования уровня экспрессии PD-L1 у пациентов с СУР-синдромом с целью использования иммунотерапии в качестве дополнительной лечебной опции в случае прогрессирования или рецидива заболевания.

Частота встречаемости гиперэкспрессии p16 при ПРР оказалась выше, чем при СУР-синдроме: 53 % против 27 % ( $p = 0,02$ ), что согласуется с мировыми эпидемиологическими данными: из всех злокачественных новообразований головы и шеи ВПЧ-инфекция наиболее распространена при ПРР, а следовательно, она является важным признаком наличия скрыто протекающего орофарингеального рака при СУР-синдроме. Значимых различий в показателях общей выживаемости у пациентов с ПРР и СУР-синдромом в зависимости от экспрессии наиболее значимого прогностического фактора – белка p16 – не выявлено ( $p = 0,999$ ).

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Global Burden of Disease Cancer. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 29 cancer groups, 1990 to 2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol* 2019;5(12):1749–68. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.2996
2. Adjei Boakye E., Buchanan P., Hinyard L. et al. Incidence and risk of second primary malignant neoplasm after a first head and neck squamous cell carcinoma. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2018;144(8):727–37. DOI: 10.1001/jamaoto.2018.0993
3. Faisal M., Le N.S., Grasl S. et al. Survival outcome in true carcinoma of unknown primary (tCUP) with p16 + cervical metastasis. *Int Arch Otorhinolaryngol* 2023(27):e687–93. DOI: 10.1055/s-0042-1759575
4. Conway A.M., Mitchell C., Kilgour E. et al. Molecular characterisation and liquid biomarkers in carcinoma of unknown primary (CUP): taking the “U” out of “CUP.” *Br J Cancer* 2019;120(2):141–53.
5. Pavlidis N., Pentheroudakis G. Cancer of unknown primary site. *Lancet* 2012;379(9824):1428–35. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61178-1
6. Sivars L., Bersani C., Grün N. et al. Human papillomavirus is a favourable prognostic factor in cancer of unknown primary in the head and neck region and in hypopharyngeal cancer. *Mol Clin Oncol* 2016;5(6):671–4. DOI: 10.3892/mco.2016.1050
7. Rassy E., Nicolai P., Pavlidis N. Comprehensive management of HPV-related squamous cell carcinoma of the head and neck of unknown primary. *Head Neck* 2019;41(10):3700–11. DOI: 10.1002/hed.25858
8. Müller von der Grün J., Tahtali A., Ghanaati S. et al. Diagnostic and treatment modalities for patients with cervical lymph node metastases of unknown primary site – current status and challenges. *Radiat Oncol* 2017;12(1):82. DOI: 10.1186/s13014-017-0817-9
9. Burtneß B., Harrington K.J., Greil R. et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019;394(10212):1915–28. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32591-7
10. Eskander A., Ghanem T., Agrawal A. et al. AHNS series: do you know your guidelines? Guideline recommendations for head and neck cancer of unknown primary site. *Head Neck* 2018;40(3):614–21. DOI: 10.1002/hed.25026
11. Ren J., Yang W., Su J. et al. Human papillomavirus and p16 immunostaining, prevalence and prognosis of squamous carcinoma of unknown primary in the head and neck region. *Int J Cancer* 2019;145:1465–74.
12. Kansy B.A., Concha-Benavente F., Srivastava R.M. et al. PD-1 status in CD8(+) T cells associates with survival and anti-PD-1 therapeutic outcomes in head and neck cancer. *Cancer Res* 2017;77(22):6353–64. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-16-3167
13. Mandal R., Şenbabaoğlu Y., Desrichard A. et al. The head and neck cancer immune landscape and its immunotherapeutic implications. *JCI Insight* 2016;1(17):e89829. DOI: 10.1172/jci.insight.89829
14. Cohen E.E.W., Bell R.B., Bifulco C.B. et al. The Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on immunotherapy for the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck (HNSCC). *J Immunother Cancer* 2019;7(1):184. DOI: 10.1186/s40425-019-0662-5
15. Binnewies M., Roberts E.W., Kersten K. et al. Understanding the tumor immune microenvironment (TIME) for effective therapy. *Nat Med* 2018;24(5):541–50. DOI: 10.1038/s41591-018-0014-x
16. Elbehi A.M., Anu R.I., Ekine-Afolabi B., Cash E. Emerging role of immune checkpoint inhibitors and predictive biomarkers in head and neck cancers. *Oral Oncol* 2020;109:104977. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2020.104977
17. Patel J.J., Levy D.A., Nguyen S.A. et al. Impact of PD-L1 expression and human papillomavirus status in anti-PD1/PDL1 immunotherapy for head and neck squamous cell carcinoma-Systematic review and meta-analysis. *Head Neck* 2020;42(4):774–86. DOI: 10.1002/hed.26036
18. Haratani K., Hayashi H., Takahama T. et al. Clinical and immune profiling for cancer of unknown primary site. *J Immunother Cancer* 2019;7(1):25. DOI: 10.1186/s40425-019-0720-z

19. Dong P., Xiong Y., Yue J. et al. Tumor-intrinsic PD-L1 signaling in cancer initiation, development and treatment: beyond immune evasion. *Front Oncol* 2018;8:386. DOI: 10.3389/fonc.2018.00386
20. Simsek M., Tekin S.B., Bilici M. Immunological agents used in cancer treatment. *Eurasian J Med* 2019;51(1):90–4. DOI: 10.5152/eurasianjmed.2018.18194
21. Alsahafi E., Begg K., Amelio I. et al. Clinical update on head and neck cancer: molecular biology and ongoing challenges. *Cell Death Dis* 2019;10(8):540. DOI: 10.1038/s41419-019-1769-9
22. Hemminki K., Pavlidis N., Tsilidis K.K. et al. Age-dependent metastatic spread and survival: cancer of unknown primary as a model. *Sci Rep* 2016;6:23725. DOI: 10.1038/srep23725
23. Cohen E.E., LaMonte S.J., Erb N.L. et al. American Cancer Society head and neck cancer survivorship care guideline. *CA Cancer J Clin* 2016;66(3):203–39. DOI: 10.3322/caac.21343
24. Cummings M.A., Ma S.J., Van Der Sloot P. et al. Squamous cell carcinoma of the head and neck with unknown primary: trends and outcomes from a hospital-based registry. *Ann Transl Med* 2021;9(4):284. DOI: 10.21037/atm-20-4631
25. Reuschenbach M., Tinhofner I., Wittekindt C. et al. A systematic review of the HPV-attributable fraction of oropharyngeal squamous cell carcinomas in Germany. *Cancer Med* 2019;8(4):1908–18. DOI: 10.1002/cam4.2039
26. Sprave T., Rühle A., Hees K. et al. Radiotherapeutic management of cervical lymph node metastases from an unknown primary site – experiences from a large cohort treated with modern radiation techniques. *Radiat Oncol* 2020;15(1):80. DOI: 10.1186/s13014-020-01529-z
27. Chung C.H., Zhang Q., Kong C.S. et al. p16 protein expression and human papillomavirus status as prognostic biomarkers of nonoropharyngeal head and neck squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2014;32(35):3930–8. DOI: 10.1200/JCO.2013.54.5228

#### Вклад авторов

М.И. Соколова: сбор клинических данных для анализа, интерпретация данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;  
В.И. Павлова: разработка концепции и дизайна исследования, руководство исследованием;  
А.О. Гузь: разработка концепции и дизайна исследования, интерпретация данных, проверка подлинности данных;  
А.В. Симонов: определение экспрессии PD-1 и p16, интерпретация результатов гистологических исследований, обзор литературы по теме статьи.

#### Authors' contributions

M.I. Sokolova: collection of clinical data for analysis, interpretation of data, review of publications on the topic of the article, article writing;  
V.I. Pavlova: development of the concept and design of the study, research management;  
A.O. Guz: development of the research concept and design, data interpretation, data authentication;  
A.V. Simonov: determination of PD-1 and p16 expression, interpretation of the results of histological studies, review of the literature on the topic of the article.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

М.И. Соколова / M.I. Sokolova: <https://orcid.org/0000-0002-9026-1153>  
В.И. Павлова / V.I. Pavlova: <https://orcid.org/0000-0002-0899-0809>  
А.О. Гузь / A.O. Guz: <https://orcid.org/0000-0002-8164-2261>  
А.В. Симонов / A.V. Simonov: <https://orcid.org/0000-0001-8627-2469>

#### Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

#### Финансирование. Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

Funding. The article was prepared without external funding.

#### Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетами по биомедицинской этике ГБУЗ ТО «Многопрофильный клинический медицинский центр «Медицинский город»» и ГБУЗ «Челябинский областной центр онкологии и ядерной медицины».

#### Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committees of Tyumen Region Multidisciplinary Clinical Medical Center “Medical City” and Chelyabinsk Region Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine.

Статья поступила: 30.09.2024. Принята к публикации: 16.10.2024. Опубликовано онлайн: 06.11.2024.

Article submitted: 30.09.2024. Accepted for publication: 16.10.2024. Published online: 06.11.2024.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-3-49-63>

# Распространенность и выживаемость больных со злокачественными новообразованиями носоглотки (C11) (клинико-популяционное исследование)

В.М. Мерабишвили<sup>1</sup>, З.А.-Г. Раджабова<sup>1</sup>, А.Б. Васильев<sup>2</sup>, А.Л. Попова<sup>1</sup>, М.А. Раджабова<sup>1</sup>,  
Д.А. Чуглова<sup>2</sup>, А.С. Митрофанов<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Санкт-Петербургский региональный благотворительный общественный фонд «Профилактика рака»; Россия, 199004 Санкт-Петербург, 2-я линия Васильевского острова, 37

**Контакты:** Вахтанг Михайлович Мерабишвили [MVM@nioncologii.ru](mailto:MVM@nioncologii.ru)

**Введение.** Злокачественные новообразования носоглотки (ЗНН) в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) относятся к рубрике C11. Эти опухоли регистрируются редко. Государственная статистика представляет только данные о заболеваемости. Сведения об умерших от ЗНН отсутствуют, они включены в группу прочих причин смерти. Реальную оценку эффективности противораковых мероприятий относительно ЗНН можно получить только из базы данных созданного нами популяционного ракового регистра (БД ПРР) Северо-Западного федерального округа Российской Федерации (СЗФО РФ). Эта база предоставляет возможность определить основные аналитические показатели по любому параметру, включенному в регистрационную карту. Наиболее надежным критерием оценки эффективности противораковых мероприятий является расчет показателей наблюдаемой и относительной 1-летней и скорректированной 5-летней выживаемости больных на популяционном уровне и по международным стандартам.

**Цель исследования** – впервые в России провести оценку эффективности противораковых мероприятий для ЗНН с расчетом аналитических показателей, включая выживаемость больных (отдельно для мужского и женского населения), и детальной характеристикой локализационной и гистологической структур.

**Материалы и методы.** Проанализированы данные Международного агентства по исследованию рака (МАИР), а также справочников Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена и Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Петрова. Обработка данных осуществлялась с помощью лицензионных программ MS Excel 2013–2016 и STATISTICA 6.1. Для расчета выживаемости использовалась модифицированная программа EURO CARE. В основу исследования положены базы данных созданного нами популяционного ракового регистра Санкт-Петербурга и СЗФО РФ. Всего проанализированы 950 наблюдений.

**Результаты.** Данные, полученные в ходе исследования распространенности и выживаемости больных с ЗНН, подтвердили редкость возникновения этой нозологии и положительную динамику заболеваемости, стандартизованные показатели которой в России за период с 2010 по 2022 г. снизились на 19,35 %, в СЗФО РФ – на 27,59 %. Установлено существенное негативное воздействие на учет больных с ЗНН пандемии коронавирусной инфекции. Также выявлено повышение показателей 1-летней выживаемости пациентов с ЗНН в СЗФО РФ с 2000 по 2020 г. с 58,5 до 80,6 % (на 22,1 %) и 5-летней выживаемости с 2000 по 2018 г. с 25,4 до 35,4 % (на 10 %).

**Заключение.** Анализ распространенности и выживаемости больных с ЗНО редкой локализации можно осуществлять только на основе базы данных популяционного ракового регистра федерального округа при соблюдении всех международных правил ее ведения. К сожалению, сегодня такая возможность имеется только для СЗФО РФ.

**Ключевые слова:** злокачественное новообразование, носоглотка, распространенность рака носоглотки, выживаемость больных, локализационная структура, детальная гистологическая структура, Северо-Западный федеральный округ, Россия

**Для цитирования:** Мерабишвили В.М., Раджабова З.А.-Г., Васильев А.Б. и др. Распространенность и выживаемость больных со злокачественными новообразованиями носоглотки (C11) (клинико-популяционное исследование). Опухоли головы и шеи 2024;14(3):49–63.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-3-49-63>

## Prevalence and survival of patients with nasopharyngeal malignancies (C11) (clinical and population-based study)

V.M. Merabishvili<sup>1</sup>, Z.A.-G. Radzhabova<sup>1</sup>, A.B. Vasil'ev<sup>2</sup>, A.L. Popova<sup>1</sup>, M.A. Radzhabova<sup>1</sup>, D.A. Chuglova<sup>1</sup>, A.S. Mitrofanov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochny Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia;

<sup>2</sup>Saint Petersburg Regional Charitable Public Foundation "Cancer Prevention"; 37 2<sup>nd</sup> line of Vasilievsky Island, Saint Petersburg 199004, Russia

**Contacts:** Vakhtang Mikhailovich Merabishvili [MVM@niiioncologii.ru](mailto:MVM@niiioncologii.ru)

**Introduction.** In the 10<sup>th</sup> revision of the International Classification of Diseases (ICD-10), the code for malignant neoplasms of pharynx (MNN) is C11. These tumors are rare. The state statistics only presents information on morbidity. Data on mortality due to MNN are absent, they are included into the group of other causes of death. The real assessment of the effectiveness of antitumor management of MNN can only be obtained from the Population Cancer Registry Database (PCR DB) of the Northwestern Federal District of the Russian Federation (NWFD RF) developed by us. This database allows to determine the main analytical values of any parameter included in the case report form. The most reliable criterion of evaluation of the effectiveness of antitumor management is calculation of observed and relative 1-year and corrected 5-year survival rates of patients at the population level and in accordance with international standards.

**Aim.** To perform first in Russia assessment of the effectiveness of antitumor management of MNN with calculation of analytical values including survival (separately for men and women) and detailed characteristics of location and histological structure.

**Materials and methods.** The data of the International Agency for Research on Cancer (IARC), as well as reference books of the P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute and the N.N. Petrov National Medical Research Center for Oncology were used. Data processing was performed using MS Excel 2013–2016 and STATISTICA 6.1 licensed software. Survival rates were calculated using modified EUROCARE software. The study was based on the databases of the population cancer registry of Saint Petersburg and NWFD RF developed by us. In total, 950 observations were analyzed.

**Results.** Data obtained during investigation of the incidence and survival rates of MNN confirmed the rarity of this pathology and positive morbidity dynamics, standardized values of which decreased in Russia between 2010 and 2022 by 19.35 %, in NWFD RF by 27.59 %. The coronavirus pandemic had a significant negative effect on the record keeping. Additionally, between 2010 and 2022 1-year survival of patients with MNN in NWFD RF increased from 58.5 to 80.6 % (by 22.1 %); 5-year survival increased between 2000 and 2018 from 25.4 to 35.4 % (by 10 %).

**Conclusion.** Analysis of the incidence and survival of patients with malignant neoplasm of rare location can be performed only using a database of population cancer registry of a federal district in compliance with all international rules of its maintenance. Unfortunately, currently this is possible only for NWFD RF.

**Keywords:** malignant neoplasm, nasopharynx, nasopharyngeal cancer incidence, survival, location structure, detailed histology structure, Northwestern Federal District, Russia

**For citation:** Merabishvili V.M., Radzhabova Z.A.-G., Vasil'ev A.B. et al. Prevalence and survival of patients with nasopharyngeal malignancies (C11) (clinical and population-based study). *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2024;14(3): 49–63. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-3-49-63>

### Введение

Злокачественные новообразования носоглотки (ЗНН) (код C11 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10)) — редко регистрируемое злокачественное новообразование (ЗНО). Диагностике и лечению данной патологии посвящено много публикаций, в основном направленных на определение клинико-молекулярного профиля опухоли [1–6]. Выявлению региональных особенностей распространения ЗНО, в том числе ЗНН, посвящены работы руководителя отдела организации онкологической помощи Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Петрова профессора А.В. Чаклина и его учеников [7, 8].

В настоящее время при местно-распространенном раке носоглотки в основном используют комбинированный метод. «Золотым стандартом» лечения данной патологии является химиолучевая терапия, эффективность которой доказана во многих исследованиях. При местно-распространенном опухолевом процессе проводят химиотерапию или химиолучевую терапию на первом этапе с консолидирующими циклами химиотерапии (в зависимости от стадии заболевания и эффекта от проведенного лечения). С учетом особенностей кровоснабжения опухоли, а также ее анатомо-топографического расположения в ходе лечения местно-распространенного рака носоглотки крайне высок риск возникновения фатальных осложнений. Это определяет

необходимость разработки новых подходов к лечению данной патологии, направленных на снижение количества нежелательных явлений. Использование рентген-эндоваскулярных методов и суперселективного подхода позволит в перспективе избежать развития фатальных осложнений во время основного лечения местно-распространенных форм ЗНН.

К сожалению, несмотря на выраженные клинические проявления (нарушения зрения, функции глотания, неврологические боли, онемение в области лица), связанные с поражением черепных нервов, более 65 % пациентов обращаются к специалистам с запущенными формами рака носоглотки, деструкцией костей черепа и рецидивирующими носовыми кровотечениями.

По данным мировой статистики, 90 % взрослых в мире поражены вирусом Эпштейна–Барр (ВЭБ). Давно известно, что наиболее опасные штаммы этого вируса преобладают в регионах с высокой заболеваемостью раком носоглотки. Это говорит о том, что вариабельность штамма ВЭБ обуславливает эндемический характер рака носоглотки. В мировом онкологическом сообществе в настоящее время проводятся различные клинические исследования, направленные на поиск потенциальных предикторов возникновения данной

патологии, которая относится к орфанным заболеваниям, и выявление корреляции между вирусом ВЭБ и ответом на лечение. Важным является выделение групп пациентов с раком носоглотки, у которых можно определить маркер в прогностическом плане, что позволит в последующем прогнозировать развитие клинического рецидива и ответ на терапию.

### Заболеваемость злокачественными новообразованиями носоглотки в мире

В последнем томе серии монографий, изданных Международным агентством исследований рака (МАИР) («Рак на пяти континентах», т. 12), представлены стандартизованные показатели заболеваемости ЗНН почти по 600 мировым раковым регистрам. Везде, кроме Китая и некоторых азиатских стран, уровень заболеваемости ЗНН оказался меньше чем 1 случай на 100 тыс. населения. В этот том впервые включены 9 административных территорий России (7 – относящихся к Северо-Западному федеральному округу Российской Федерации (СЗФО РФ) и 2 – к Поволжскому) [9, 10]. Для российских территорий дополнительно указана заболеваемость на 2022 г. На рис. 1, 2 мировые показатели заболеваемости ЗНН представлены в ранговом порядке.

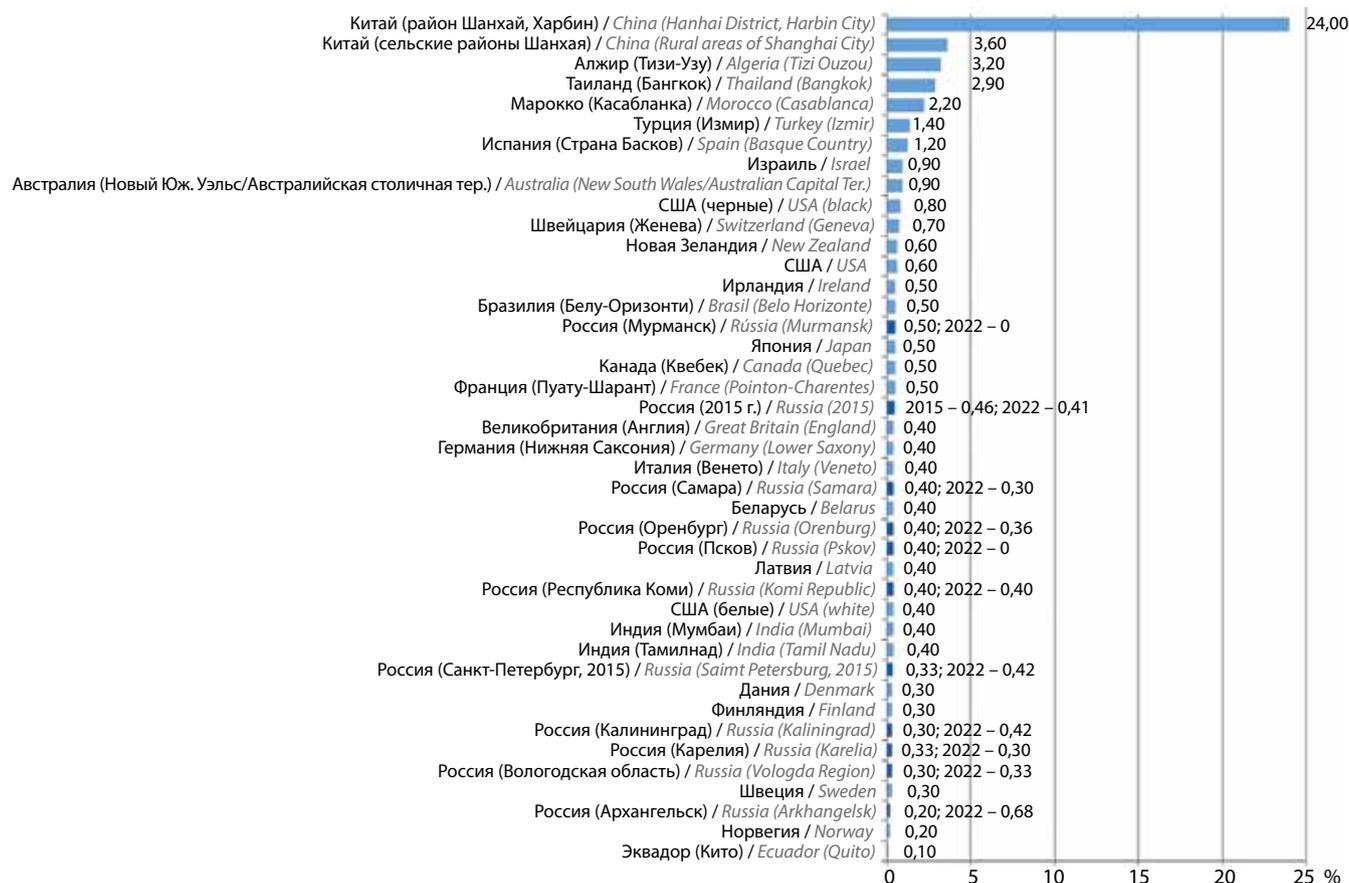


Рис. 1. Заболеваемость злокачественными новообразованиями носоглотки в 2013–2017 гг. среди мужского населения некоторых стран мира [9, 10, 14]  
Fig. 1. Incidence of malignant neoplasms of the nasopharynx in 2013–2017 among men in selected countries [9, 10, 14]

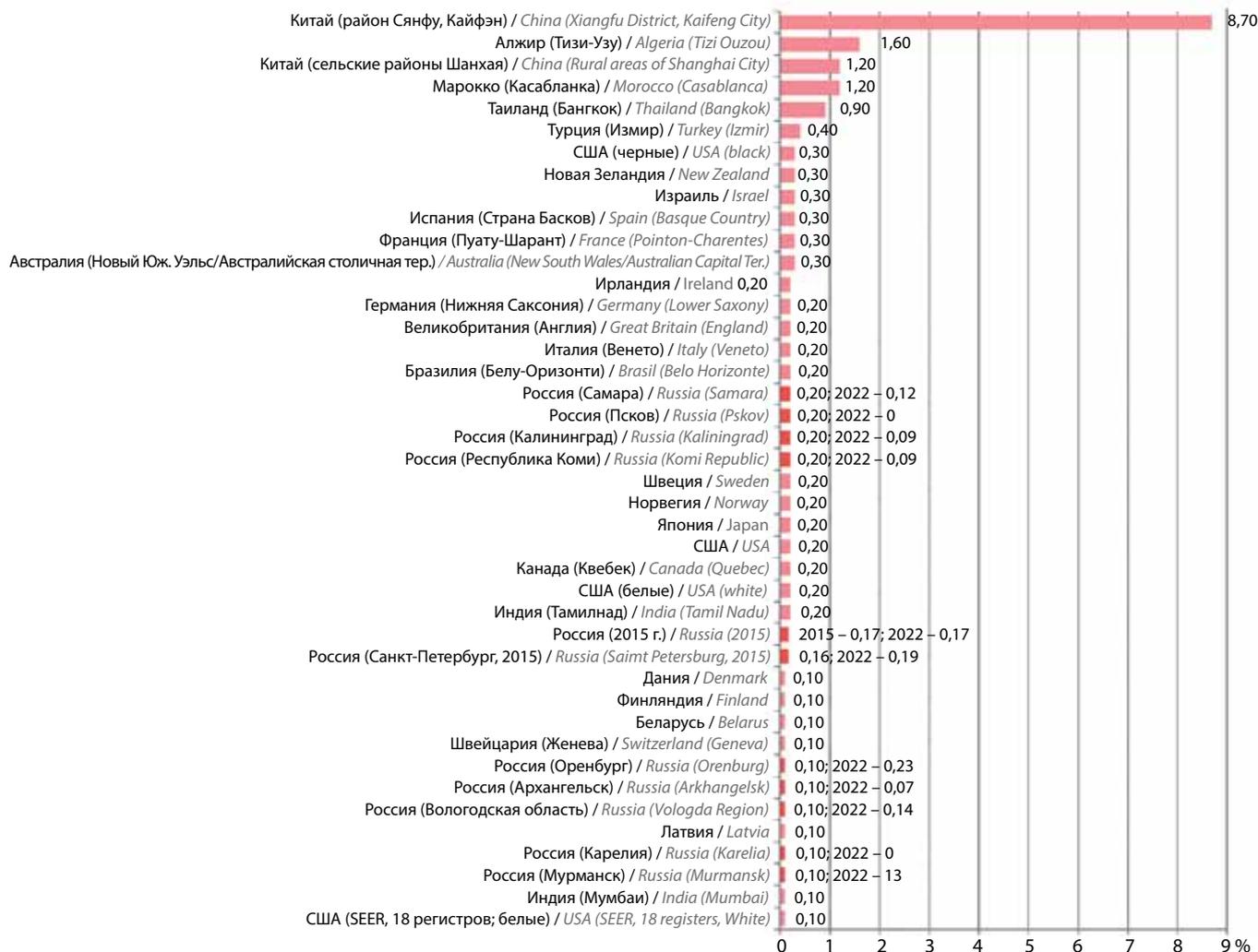


Рис. 2. Заболеваемость злокачественными новообразованиями носоглотки в 2013–2017 гг. среди женского населения некоторых стран мира [9, 10, 14]  
Fig. 2. Incidence of malignant neoplasms of the nasopharynx in 2013–2017 among women in selected countries [9, 10, 14]

На первом месте по данному параметру стоят Китай, Алжир, Марокко, Таиланд, Турция и Испания [9]. Распределение заболеваемости ЗНН по возрастным группам в некоторых странах представлено на рис. 3, 4.

Причины возникновения ЗНН до конца не изучены. К факторам риска развития данной патологии относят курение, загрязненный воздух, длительное воздействие химических веществ и раздражителей, заражение ВЭБ. Фактором возможного риска возникновения ЗНН считают также избыточное потребление в странах Юго-Восточной Азии соленой рыбы (даже среди младенцев) [6, 11–13].

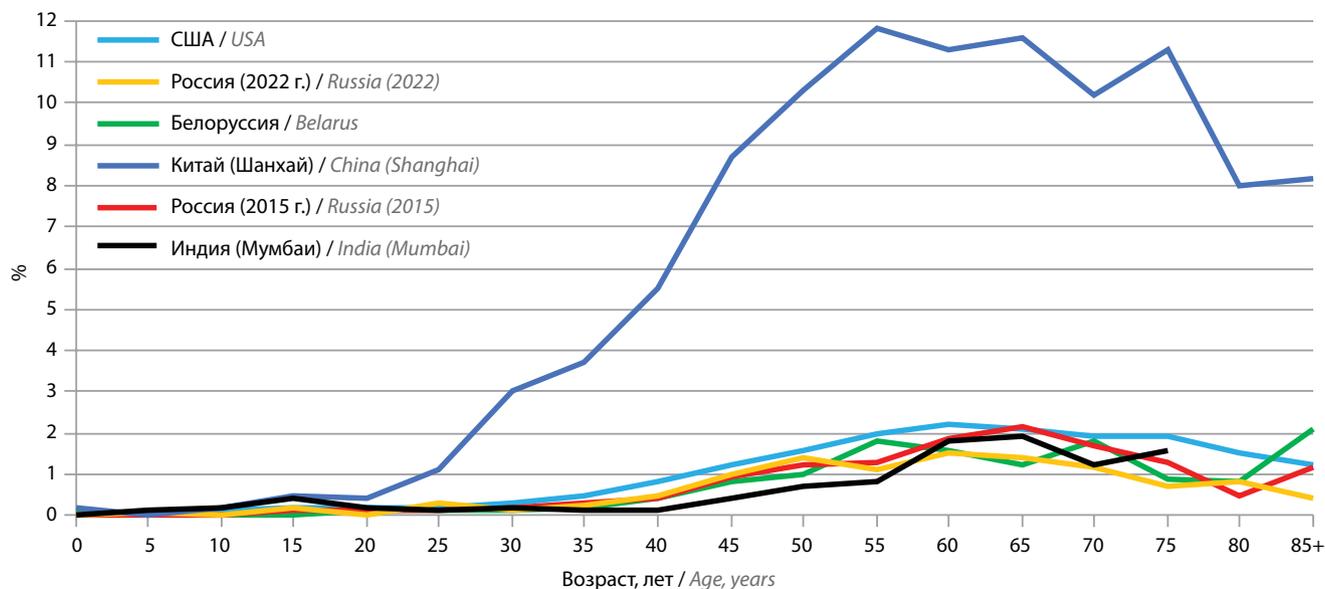
### Заболеваемость злокачественными новообразованиями носоглотки в России

В России ежегодно регистрируются около 600 (в 2022 г. – 580) случаев первичных ЗНН, в СЗФО РФ – около 60 (в 2022 г. – 59). Грубые и стандартизованные показатели заболеваемости ЗНН в России и СЗФО РФ

практически одинаковы (табл. 1, рис. 5) [14]. В 2022 г. в России не зафиксирован ни один случай ЗНН среди мальчиков от 0 до 4 лет и девочек от 0 до 9 лет. В других возрастных группах в структуре всех ЗНО данная патология находился на 30–36-м местах [10].

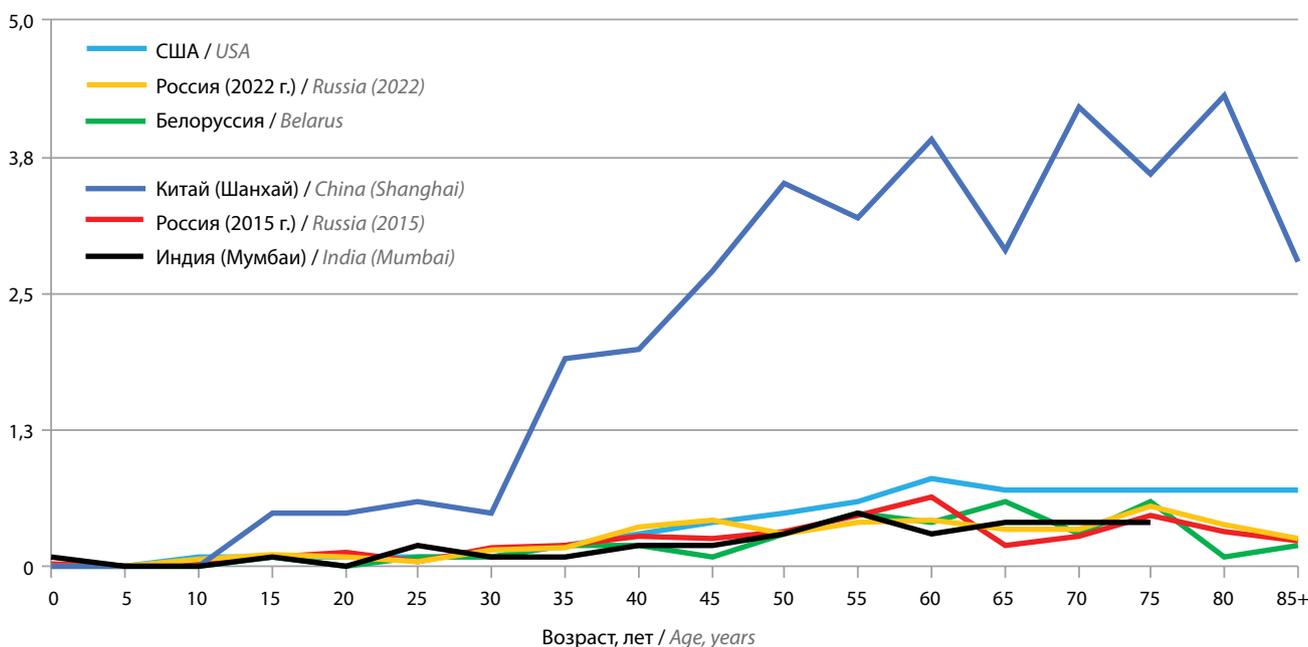
Среднее значения стандартизованного показателя заболеваемости ЗНН по России для обоих полов составляет 0,28 ‰, для мужского населения – 0,41 ‰, для женского – 0,17 ‰. В Чечне, Дагестане, Астраханской области и Забайкальском крае данный показатель среди мужского населения равен от 1,0 до 1,57 ‰, среди женского – от 0,4 до 0,7 ‰ [10].

В табл. 1 представлена динамика показателей заболеваемости ЗНН населения России и СЗФО РФ. Стандартизованные показатели свидетельствуют о существенном их снижении за последние 11 лет: по России – на 19,35 %; по СЗФО РФ – на 27,59 % [10, 14–18]. Важно отметить существенное влияние на заболеваемость ЗНН пандемии коронавирусной инфекции,



**Рис. 3.** Заболеваемость злокачественными новообразованиями носоглотки (код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра С11) мужского населения некоторых стран в зависимости от возраста [9, 10, 14]

**Fig. 3.** Incidence of malignant neoplasms of the nasopharynx (International Classification of Diseases code C11) among men in selected countries depending on age [9, 10, 14]



**Рис. 4.** Заболеваемость злокачественными новообразованиями носоглотки (код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра С11) женского населения некоторых стран в зависимости от возраста [9, 10, 14]

**Fig. 4.** Incidence of malignant neoplasms of the nasopharynx (International Classification of Diseases code C11) among women in selected countries depending on age [9, 10, 14]

произошедшей в 2019–2020 гг. Число больных, не обратившихся в специализированные онкологические учреждения, уменьшилось с 630 до 518 человек (на 18 %) (см. рис. 5) [19]. К 2022 г. уровень заболеваемости ЗНН по всей России и по СЗФО РФ начал восстанавливаться, показатели сравнялись, что важно учитывать при

оценке показателей выживаемости больных, которые определяются только на основе БД ПРР СЗФО РФ.

На рис. 6 представлена динамика повозрастных показателей заболеваемости ЗНН населения обоих полов за 2 периода наблюдения: 2000 и 2022 г. Отмечен рост этих показателей, особенно среди населения

**Таблица 1.** Динамика заболеваемости раком носоглотки населения России и Северо-Западного федерального округа Российской Федерации (СЗФО РФ) обоих полов (стандартизованные показатели) [10, 14–18]

Table 1. Dynamics of nasopharyngeal cancer morbidity in Russia and Northwestern Federal District of the Russian Federation (NWFD RF) in both sexes (standardized values) [10, 14–18]

Показатель Rate	2010	2015	2019	2020	2021	2022	Прирост/убыль (2010–2022), % Increase/decrease (2010–2022), %	Прирост/убыль (2019–2020), % Increase/decrease (2019–2020), %
<b>Россия</b> Russia								
Абсолютные числа Absolute numbers	611	601	630	518	537	580	–5,07	–17,78
Грубые показатели Crude rates	0,43	0,41	0,43	0,35	0,37	0,40	–6,98	–18,60
Стандартизованные показатели Age-standardized rates (world) (ASR (W))	0,32	0,29	0,31	0,25	0,25	0,28	–12,50	–19,35
<b>СЗФО РФ</b> NWFD RF								
Абсолютные числа Absolute numbers	44	51	53	42	34	59	34,09	–20,75
Грубые показатели Crude rates	0,33	0,37	0,38	0,30	0,24	0,42	27,27	–21,05
Стандартизованные показатели ASR (W)	0,25	0,23	0,29	0,21	0,14	0,28	12,00	–27,59

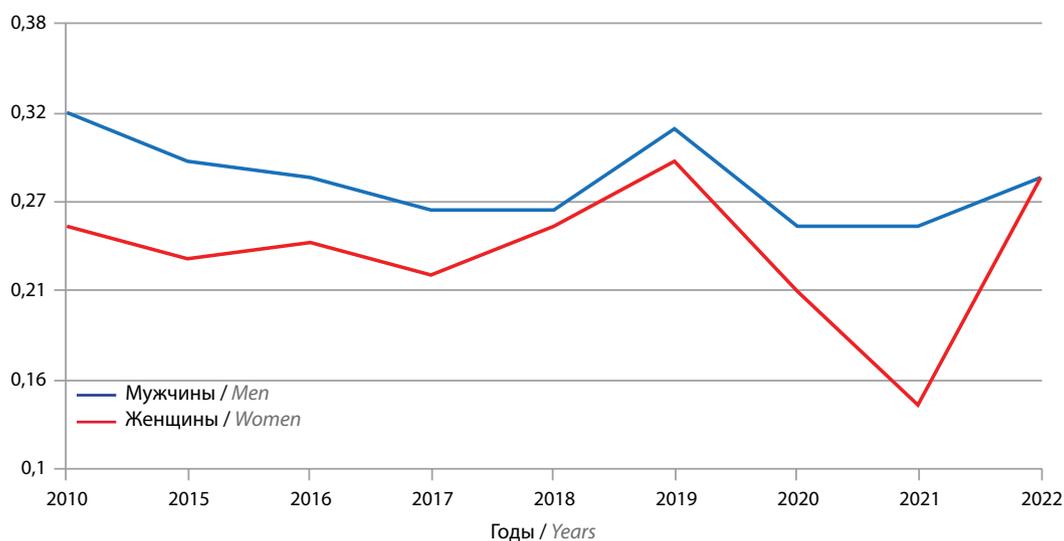
**Рис. 5.** Заболеваемость злокачественными новообразованиями носоглотки (код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра C11) населения России и Северо-Западного федерального округа Российской Федерации обоих полов [10, 14–18]

Fig. 5. Incidence of malignant neoplasms of the nasopharynx (International Classification of Diseases code C11) in population of Russia and Northwestern Federal District of the Russian Federation (NWFD RF) [10, 14–18]

старших возрастных групп. Анализ их динамики отдельно для мужского и женского населения показал существенное увеличение заболеваемости ЗНН среди мужчин и незначительное среди женского населения молодого возраста [10, 19, 20].

### Выживаемость пациентов со злокачественными новообразованиями носоглотки

После созданного нами в 1993 г. первого в России популяционного ракового регистра, включающего

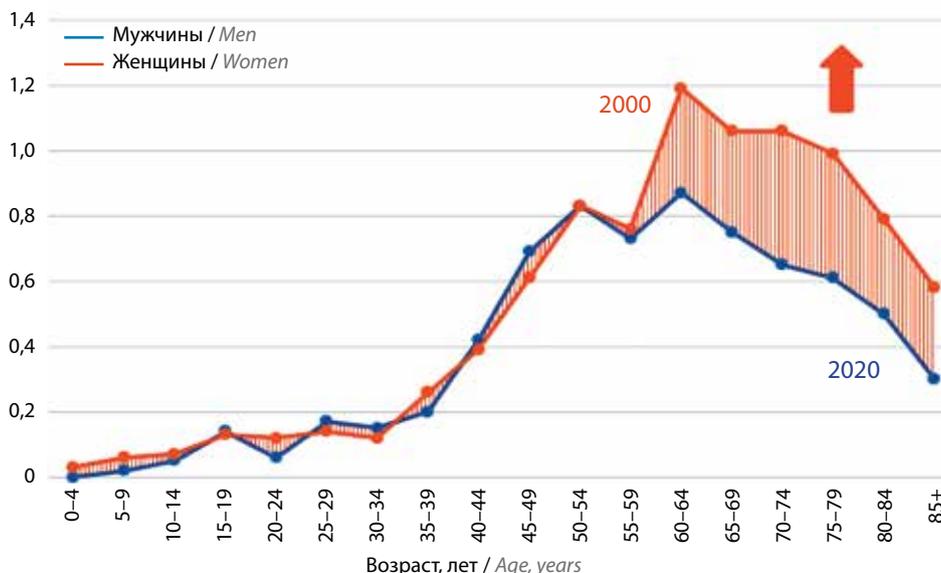


Рис. 6. Повозрастные показатели заболеваемости раком носоглотки населения России обоих полов в 2000 и 2022 г. [10, 20]

Fig. 6. Sex and age characteristics of nasopharyngeal cancer morbidity in Russian population of both sexes between 2000 and 2022 [10, 20]

Таблица 2. Динамика абсолютных чисел и показателей 1- и 5-летней выживаемости больных со злокачественными новообразованиями носоглотки в Северо-Западном федеральном округе Российской Федерации

Table 2. Dynamics of absolute values and 1-, 5-year survival rates of patients with malignant neoplasms of the nasopharynx in the Northwestern Federal District of the Russian Federation

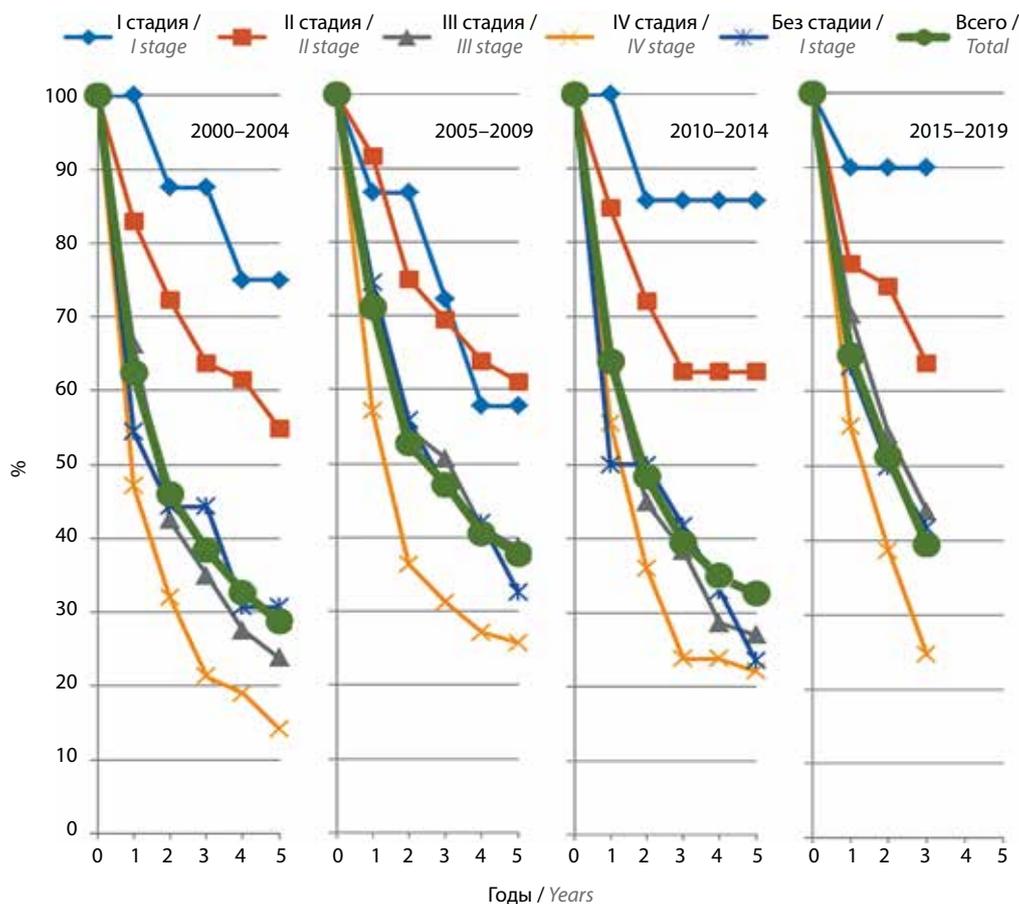
Показатель Parameter	2000	2010	2018/2020	Прирост, % Increase, %
Абсолютные числа Absolute numbers	65	45	40	—
Однолетняя выживаемость (2000–2020 гг.), % One-year survival (2000–2020), %	58,5	73,3	80,6	+37,8
Пятилетняя выживаемость (2000–2018 гг.), % Five-year survival, (2000–2018), %	25,4	37,3	35,4	+39,4

данные по Санкт-Петербургу [21], а затем, в 2019 г., первого ракового регистра на уровне СЗФО РФ, включающего данные почти 14 млн человек (больше, чем население Белоруссии, Латвии и Эстонии, вместе взятых), появилась возможность оценивать распространенность и эффективность лечения больных с редко встречающимися ЗНО, такими как рак сердца, вилочковой железы, глаза, молочной железы среди мужского населения и другими, в том числе с ЗНН [22–24].

Анализ выживаемости больных с ЗНО — главный критерий комплекса оценки противораковых мероприятий. Методологии расчета выживаемости больных ЗНО посвящено много публикаций [25–35]. Важно обратить внимание на то, что на протяжении 22 лет в СЗФО РФ ежегодно регистрировались от 40 до 65 первичных случаев ЗНН, число которых к 5-му году наблюдения существенно уменьшилось. Таким образом, показатели 5-летней выживаемости не являются на-

дежным критерием оценки эффективности противораковых мероприятий, тем более что в промежуточные годы они колебались от 15,6 до 42 %, а их медиана — от 1,5 до 3,4 года (табл. 2). В связи с этим мы сгруппировали данные по 4 когортам (рис. 7).

Для изучения закономерностей динамики 1- и 5-летней выживаемости больных с ЗНН мы отобрали из БД ПРР СЗФО РФ 950 наблюдений за период с 2000 по 2019 г. За это время показатели 1-летней выживаемости пациентов с данной патологией обоих полов возросли с 62,4 до 64,9 % (на 2,5 %), а 5-летней — с 2000 по 2014 г. — с 28,7 до 32,6 % (на 3,9 %) (см. рис. 7). Показатели относительной 1-летней выживаемости увеличились на 1–2 %, 5-летней — на 5–7 %. На рис. 7 представлено распределение пациентов с ЗНН по стадиям заболевания. Однолетняя выживаемость больных с заболеванием I стадии составила от 86,7 до 100 %, IV стадии — от 47,1 до 57,1 %, 5-летняя — от 75 до 85,7 %



**Рис. 7.** Динамика 1- и 5-летней выживаемости больных со злокачественными образованиями носоглотки в Северо-Западном федеральном округе Российской Федерации (СЗФО РФ) (согласно базе данных популяционного ракового регистра СЗФО РФ)

**Fig. 7.** Dynamics of 1- and 5-year survival of patients with malignant neoplasms of the nasopharynx in the Northwestern Federal district of the Russian Federation (NWFR RF) (per the Population Cancer Registry Database NWFR RF)

и от 14,2 до 25,7 % соответственно. Разброс показателей выживаемости больных с ЗНН может быть связан с малым числом наблюдений даже на уровне федерального округа. Ранее была опубликована наша статья с расчетами выживаемости больных по БД ПРР г. Санкт-Петербурга, но не отдельно по ЗНН, а по всей группе ЗНО полости носа, среднего уха и придаточных пазух [36]. Реальные величины стандартного распределения ЗНН и выживаемость больных представлены в табл. 3.

База данных популяционного ракового регистра СЗФО РФ позволяет изучить детальную локализационную структуру заболеваемости ЗНН с расчетом показателей выживаемости (данные предоставляются впервые) (табл. 4). Основу детальной структуры заболеваемости ЗНН составили больные, у которых локализация опухоли не уточнена (код по МКБ-10 С11.9), что может свидетельствовать о низком качестве диагностики и первичного учета. В эту группу вошли более 50 % пациентов. Реже всего встречались опухоли передней стенки носоглотки.

Однолетняя выживаемость больных с ЗНО верхней стенки носоглотки составила 63,6–79,1 %. При поражении носоглотки, выходящем за пределы основной локализации (С11.8) и неуточненной локализации ЗНН (С11.9), этот показатель оказался равен 68,5 и 60,1 % соответственно. По остальным детальным локализационным группам ЗНН не удалось рассчитать показатели выживаемости в связи с небольшим числом наблюдений (см. табл. 4).

В табл. 5 представлена выживаемость в зависимости от гистологических типов опухоли, регистрируемых в СЗФО РФ. Проанализированы 950 наблюдений. Расчет показателей выживаемости в зависимости от гистологического типа опухоли проведен только в случае, если наблюдений было 30 и более.

#### **Современные возможности диагностики и лечения больных со злокачественными новообразованиями носоглотки**

Для диагностики ЗНН наиболее часто используются позитронная эмиссионная томография всего тела,

**Таблица 3. Распределение больных со злокачественными новообразованиями носоглотки по стадиям заболевания и динамика выживаемости**  
**Table 3. Distribution of the patients with malignant neoplasms of the nasopharynx per disease stages and survival dynamics**

Годы Years	Период наблюдения, лет Observation period, years	Выживаемость, % Survival, %					
		I стадия I stage	II стадия II stage	III стадия III stage	IV стадия IV stage	Без стадии Without stage	Всего Total
2000–2004	Число наблюдений, n (%) Number of observations, n (%)	8 (3,1)	47 (18,3)	80 (31,1)	87 (33,9)	35 (13,6)	257 (100)
	1	100,0	83,0	66,3	47,1	54,5	62,4
	2	87,5	72,3	42,5	32,0	44,3	46,0
	3	87,5	63,7	35,0	21,3	44,3	38,4
	4	75,0	61,5	27,5	19,0	30,7	32,7
2005–2009	Число наблюдений, n (%) Number of observations, n (%)	8 (3,6)	36 (16,3)	75 (33,9)	77 (34,9)	25 (11,3)	221 (100)
	1	86,7	91,7	73,3	57,1	74,5	71,2
	2	86,7	75,0	54,7	36,4	55,9	52,7
	3	72,2	69,4	50,7	31,2	46,5	47,2
	4	57,8	63,9	41,3	27,1	41,9	40,6
2010–2014	Число наблюдений, n (%) Number of observations, n (%)	9 (4,3)	33 (15,6)	77 (36,5)	68 (32,2)	24 (11,4)	211 (100)
	1	100,0	84,6	63,4	55,6	50,0	64,0
	2	85,7	72,1	44,9	36,0	50,0	48,4
	3	85,7	62,5	38,3	23,8	41,7	39,5
	4	85,7	62,5	28,6	23,8	32,9	34,8
2015–2019	Число наблюдений, n (%) Number of observations, n (%)	11 (4,2)	36 (13,8)	80 (30,7)	113 (43,3)	21 (8,0)	261 (100)
	1	90,0	77,1	70,3	55,3	63,2	64,9
	2	90,0	74,1	54,2	38,6	49,9	51,2
	3	90,0	63,7	43,9	24,6	41,6	39,4
	5	85,7	62,5	27,0	22,1	23,5	32,6

**Таблица 4.** Выживаемость пациентов в зависимости от локализации злокачественных новообразований носоглотки (код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) C11) с расчетами выживаемости больных (по базе данных популяционного ракового регистра Северо-Западного федерального округа Российской Федерации)

Table 4. Survival of patients depending on the location of malignant neoplasm of the nasopharynx (International Classification of Diseases (ICD-10) code C11) with calculation of patient survival (per the Population Cancer Registry Database of the Northwestern Federal district of the Russian Federation)

Нозология (код по МКБ-10) Nosology (ICD-10 code)	2000–2009			2015–2019	
	Абс. (%) Abs. (%)	1-летняя выжи- ваемость, % One-year survival, %	5-летняя выжи- ваемость, % Five-year survival, %	Абс. (%) Abs. (%)	1-летняя выжи- ваемость, % One-year survival, %
<i>Всего (C11)</i> <i>Total (C11)</i>	478	66,5	32,9	261	64,9
Злокачественное новообразование верхней стенки носоглотки (C11.0) Nasopharynx, superior wall (C11.0)	88 (18,4)	63,6	29,2	22 (8,4)	–
Злокачественное новообразование задней стенки носоглотки (C11.1) Nasopharynx, posterior wall (C11.1)	21 (4,4)	–	–	14 (5,4)	–
Злокачественное новообразование боковой стенки носоглотки (C11.2) Nasopharynx, lateral wall	13 (2,7)	–	–	22 (8,4)	–
Злокачественное новообразование передней стенки носоглотки (C11.3) Nasopharynx, anterior wall (C11.3)	6 (1,3)	–	–	4 (1,5)	–
Поражение носоглотки, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций (C11.8) Nasopharynx involvement that extends beyond one or more of the above localizations (C11.8)	49 (10,3)	65,3	25,5	57 (21,8)	68,5
Злокачественное новообразование носоглот- ки неуточненное (C11.9) Nasopharynx, unspecified location (C11.9)	301 (63,0)	67,0	35,3	142 (54,5)	60,1

совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ) с <sup>18</sup>F-фтордезоксиглюкозой, магнитно-резонансная томография (МРТ), КТ, ультразвуковое исследование регионарных лимфатических узлов.

Для выявления первичной опухоли, регионарных и отдаленных метастазов опухоли носоглотки применяют ПЭТ/КТ. Этот метод также используется для обнаружения скрытых мелких метастазов, определения эффективности проведенного лечения и в ходе динамического наблюдения пациента [37, 38]. ПЭТ/КТ помогает установить степень метаболизма первичной опухоли, что позволяет определить биологию опухоли и спрогнозировать результаты лечения.

Наиболее точным методом определения первичной опухоли является МРТ мягких тканей шеи и головного мозга с внутривенным контрастированием. Он позволяет наиболее точно определить степень дифференцировки опухолевого процесса, особенно первичной опухоли. С учетом того, что рак носоглотки метастази-

рует в ретрофарингеальные лимфатические узлы, с помощью МРТ можно с высокой точностью оценить степень дифференцировки опухоли и эффективность лечения [30, 31].

Классическими методами лечения рака носоглотки являются химиотерапия (ХТ) и лучевая терапия (ЛТ) [1]. При местно-распространенном опухолевом процессе сначала проводят индукционные циклы ХТ, далее выполняется исследование и определяется возможность начала ЛТ. Пациенты нуждаются в интенсивном лечении по установленному для них плану; важно избегать незапланированных перерывов в терапии. Согласно некоторым исследованиям ХТ в адьювантном режиме удастся завершить лишь в 60 % случаев, при этом в 50 % случаев требуется редукция дозы [39]. Химиолучевая терапия (ХЛТ) является «золотым стандартом» лечения опухолей носоглотки. В литературе подробно описываются ее схемы и эффективность. Применение ХЛТ у пациентов с раком носоглотки

**Таблица 5.** Выживаемость пациентов со злокачественными новообразованиями носоглотки (код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра С11) в зависимости от гистологического типа опухоли, с расчетами выживаемости больных (БД ПРР СЗФО РФ)

Table 5. Survival of the patients with malignant tumors of the nasopharynx (International Classification of Diseases code C11) depending on histological type of the tumor with calculation of patient survival (PCR DB NWFD RF)

Нозология (код по Международной классификации онкологических заболеваний) Cancer type	2000–2009			2010–2019		2015–2019	
	Абс. (%) Abs. (%)	1-летняя выживаемость, % One-year survival, %	5-летняя выживаемость, % Five-year survival, %	Абс. (%) Abs. (%)	1-летняя выживаемость, % One-year survival, %	Абс. (%) Abs. (%)	1-летняя выживаемость, % One-year survival, %
Всего (С11) Total (C11)	478	66,5 (32,9)	–	472	64,5	261	64,9
8070/3	130 (27, 2)	65,0 (29,1)	29,1	189 (40,0)	62,5	118 (45,2)	66,4
8072/3	47 (9,8)	61,7 (31,9)	31,9	44 (9,3)	81,2	29 (11,1)	–
8071/3	44 (9,2)	63,6 (18,2)	–	30 (6,4)	49,2	15 (5,7)	–
8020/3	44 (9,2)	63,6 (31,6)	–	13 (2,8)	–	6 (2,3)	–
8000/3	20 (4,2)	–	–	33 (7,0)	75,0	17 (6,5)	–

**Примечание.** М-8070/3 – плоскоклеточный рак без дополнительных уточнений (БДУ) ( $n = 319$ ); М-8072/3 – плоскоклеточный рак неороговевающий ( $n = 91$ ); М-8071/3 – плоскоклеточный рак ороговевающий БДУ ( $n = 74$ ); М-8020/3 – недифференцированный рак БДУ ( $n = 57$ ); М-8000/3 – новообразование злокачественное ( $n = 53$ ).

**Note.** M-8070/3 – squamous cell carcinoma without additional clarifications ( $n = 319$ ); M-8072/3 – non-keratinizing squamous cell carcinoma ( $n = 91$ ); keratinizing squamous cell carcinoma without additional clarifications ( $n = 74$ ); M-8020/3 – undifferentiated cancer without additional clarifications ( $n = 57$ ); M-8000/3 – malignant tumors ( $n = 53$ ).

в ходе исследования W.T. Ng и соавт. повысило повысило показатели общей 3-летней выживаемости до 78 % ( $p < 0,005$ ), а безрецидивной – до 69 % ( $p < 0,001$ ) [40].

Платиносодержащие препараты являются основными лекарственными средствами для лечения местнораспространенных форм рака носоглотки. Они вводятся еженедельно или ежемесячно в зависимости от схемы терапии, дозы и общего статуса пациента [40–43]. Хирургическое вмешательство при ЗНН практически всегда является травмирующим и инвалидизирующим, требует длительной реабилитации, что, в свою очередь, приводит к отсрочке основного лечения – ХЛТ. Это имеет негативные последствия: развивается рецидив или метастатический процесс [43–45]. Однако в ряде случаев хирургическое вмешательство может быть основным методом лечения, например, при рецидиве опухоли после ХЛТ [46–48].

Также при распространенном опухолевом процессе иногда применяют суперселективную химиоэмболизацию (ССХЭ) сосудов опухоли. Данный метод включен в перечень видов оказания высокотехнологичной медицинской помощи Минздрава России. Его можно применять у больных с высоким риском возникновения кровотечения или состоявшимся кровотечением. Однако ССХЭ редко применяется в комбинированном лечении опухолей головы и шеи [49]. В Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Петрова данный метод суперселективного нейрохирургического вмешательства

используется при местно-распространенных формах рака носоглотки с деструкцией костей лицевого черепа, распадающихся формах опухоли с целью снижения риска развития нежелательных явлений, таких как кровотечение из распадающейся опухоли. Пациентам с местно-распространенным опухолевым процессом оказывают паллиативную помощь; использование любого классического метода лечения может привести к трагическому исходу – профузному кровотечению, поскольку опухоль питается за счет сосудов из бассейна сонной артерии. В связи с этим мы предложили использовать ССХЭ сосудов опухоли как этап комбинированного лечения с последующими ХТ и ХЛТ, что позволяет одновременно начать местную ХТ и исключить из питания и кровотока опухолевый конгломерат. Данная методика запатентована. Мы проанализировали данные 71 пациента, 28 из которых выполнена ССХЭ сосудов опухоли с последующим проведением ХТ и ХЛТ [50].

Показатели безрецидивной выживаемости в группе ССХЭ сосудов опухоли с последующим проведением ХТ и ХЛТ и в группе ХЛТ статистически значимо не различались ( $p = 0,16$ ), как и показатели общей выживаемости ( $p = 0,07$ ). Однако вероятность прогрессирования опухолевого процесса в группе ССХЭ с последующей ХЛТ оказалась в 2,173 раза ниже, чем в группе только ХЛТ (отношение шансов 0,460; 95 % доверительный интервал 0,154–1,375) [50–52], вероятность смерти – ниже в 3,611 раза (отношение шансов

0,277; 95 % доверительный интервал 0,071–1,082). Таким образом, согласно разработанному нами алгоритму при местно-распространенном раке носоглотки лечение следует начинать с наиболее безопасного вмешательства – ССХЭ, одновременно являющегося кровоостанавливающей и лечебной методикой (с учетом введения химиопрепарата в сосудистое русло опухоли).

### Заключение

Таким образом, результаты проведенного нами исследования распространенности ЗНН и выживаемости больных с данной патологией подтвердили редкость

его возникновения и положительную динамику заболеваемости: с 2010 по 2022 г. ее стандартизованные показатели в России снизились на 19,35 %, в СЗФО РФ – на 27,59 %. Выявлено существенное негативное влияние пандемии коронавирусной инфекции на уровень первичного учета больных с ЗНН. Установлен рост заболеваемости ЗНН среди населения России в пожилых и старческих возрастных группах. Также выявлено повышение показателей 1-летней выживаемости больных с ЗНН в СЗФО РФ с 58,5 % в 2000 г. до 80,6 % в 2020 г. (на 22,1 %) и 5-летней – с 25,4 в 2000 г. до 35,4 % в 2018 г. (на 10 %). Однолетняя выживаемость больных с ЗНН I стадии достигла 100 %.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Рак носоглотки. Клинические рекомендации. М., 2020. 43 с. Clinical recommendations. Cancer of the nasopharynx. Moscow, 2020. 43 p. (In Russ.).
2. Гурцевич В.Э., Сенюта Н.Б., Кондратова В.Н. и др. Диагностическая значимость уровней ДНК и антител к капсидному антигену вируса Эпштейна–Барр в плазме крови больных раком носоглотки в эндемическом регионе. Успехи молекулярной онкологии 2015;2(2):56–62. DOI: 10.17650/2313-805X.2015.2.2.004  
Gurtsevich V.E., Senyuta N.B., Kondratova V.N. et al. Diagnostic value of serum of EBV DNA quantification and antibody to viral capsid antigen in nasopharyngeal carcinoma patients from nonendemic region. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii = Advances in Molecular Oncology* 2015;2(2):56–62. (In Russ.). DOI: 10.17650/2313-805X.2015.2.2.004
3. Zhang W., Chen Y., Chen L. et al. The clinical utility of plasma Epstein-Barr virus DNA assays in nasopharyngeal carcinoma: the dawn of a new era? A systematic review and meta-analysis of 7836 cases. *Medicine* 2015;94(20):e845. DOI: 10.1097/MD.0000000000000845
4. Lin J.C., Wang W.Y., Chen K.Y. et al. Quantification of plasma Epstein-Barr virus DNA in patients with advanced nasopharyngeal carcinoma. *N Engl J Med* 2004;350(24):2461–70. DOI: 10.1056/NEJMoa032260
5. Blanchard P., Lee A., Marguet S. et al. Chemotherapy and radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma: an update of the MAC-NPC meta-analysis. *Lancet Oncol* 2015;16(6):645–55. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)70126-9
6. Ribassin-Majed L., Marguet S., Lee A.W.M. et al. What is the best treatment of locally advanced nasopharyngeal carcinoma? An individual patient data network meta-analysis. *J Clin Oncol* 2016;35(5):498–505. DOI: 10.1200/JCO.2016.67.4119
7. Чаплин А.В. Методы изучения краевых особенностей распространения злокачественных опухолей: метод. пособие. Л., 1960. 81 с.  
Chaklin A.V. Methods of investigation of regional features of malignant tumors prevalence: methodological book. Leningrad, 1960. 81 p. (In Russ.).
8. Чаплин А.В. Организационные основы профилактики злокачественных опухолей. Профилактика злокачественных опухолей. М., 1955. Рр. 160–191.  
Chaklin A.V. The organizational basis of prevention of malignant tumors. In: *Prevention of malignant tumors*. Moscow, 1955. Pp. 160–191. (In Russ.).
9. Cancer incidence in five continents. Vol. 12. Registry summary tables. Available at: <https://ci5.iarc.fr/ci5-xii/tables/summary>
10. Злокачественные новообразования в России в 2022 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой, И.В. Лисичниковой. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2023. 275 с.  
Malignant tumors in Russia in 2022 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova, I.V. Lisichnikova. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2023. 275 p. (In Russ.).
11. Lo Y.M., Chan L.Y., Lo K.W. et al. Quantitative analysis of cell-free Epstein-Barr virus DNA in plasma of patients with nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Res* 1999;59(6):1188–91.
12. Dogan S., Hedberg M.L., Ferris R.L. et al. Human papillomavirus and Epstein-Barr virus in nasopharyngeal carcinoma in a low-incidence population. *Head Neck* 2014;36(4):511–6. DOI: 10.1002/hed.23318
13. Leung S.F., Chan A.T., Zee B. et al. Pretherapy quantitative measurement of circulating Epstein-Barr virus DNA is predictive of posttherapy distant failure in patients with early-stage nasopharyngeal carcinoma of undifferentiated type. *Cancer* 2003;98(2):288–91. DOI: 10.1002/cncr.11496
14. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2017. 250 с.  
Malignant tumors in Russia in 2015 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2017. 250 p. (In Russ.).
15. Злокачественные новообразования в России в 2010 году (заболеваемость и смертность). Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России 2012. 260 с.  
Malignant tumors in Russia in 2010 (morbidity and mortality). Ed. by V.I., Chissov, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2012. 260 p. (In Russ.).
16. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. 214 с.  
Malignant tumors in Russia in 2019 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2020. 214 p.

17. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. 252 с.  
Malignant tumors in Russia in 2020 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2021. 252 p. (In Russ.).
18. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 252 с.  
Malignant tumors in Russia in 2021 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2022. 252 p. (In Russ.).
19. Мерабишвили В.М. Коронавирусы и рак в России. Вопросы онкологии 2022;68(4):381–92.  
DOI 10.37469/0507-3758-2022-68-4-381-392  
Merabishvili V.M. Covid and cancer in Russia. *Voprosy onkologii = Problems in Oncology* 2022;68(4):381–92. (In Russ.).  
DOI: 10.37469/0507-3758-2022-68-4-381-392
20. Злокачественные новообразования в России в 2000 году (заболеваемость и смертность). Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2002. 264 с.  
Malignant tumors in Russia in 2000 (morbidity and mortality). Ed. by V.I. Chissov, V.V. Starinsky. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2002. 264 p. (In Russ.).
21. Мерабишвили В.М. Онкологическая служба Санкт-Петербурга (оперативная отчетность за 2011–2012 годы, углубленная разработка базы данных регистра по международным стандартам). Популяционный раковый регистр (IACR № 221). Т. 18. Под ред. В.М. Колабутина, А.М. Беляева. СПб., 2013. 368 с.  
Merabishvili V.M. Cancer control in Saint Petersburg (operative report for 2011–2012, precise elaboration of registry’s data base in accordance with international standards). *Population-based Cancer Registry (IACR No. 221) Vol. 18*. Ed. by V.M. Kolabutina, A.M. Belyaev. Saint Petersburg, 2013. 368 p. (In Russ.).
22. Мерабишвили В.М. Злокачественные новообразования сердца – редко встречающаяся, но опасная опухоль (на материалах Северо-Западного федерального округа России). *Формулы фармации* 2020;2(3):30–9.  
Merabishvili V.M. Malignant cardiac tumors – rare, but dangerous tumors (based on the data obtained in the Northwestern Federal District of Russia). *Formuly farmacii = Pharmacy Formulas* 2020;2(3):30–9.
23. Мерабишвили В.М., Мерабишвили Э.Н. Структура онкологической патологии и выживаемость больных злокачественными новообразованиями глаза и его придаточного аппарата (С69) с учетом пола, возраста и гистологической характеристики (популяционное исследование). *Офтальмология* 2021;18(3):578–83. DOI: 10.18008/1816-5095-2021-3-578-583  
Merabishvili V.M., Merabishvili E.N. Structure of oncology pathology and survival of patients with malignant tumors of the eye and adnexa (C69) taking into account sex, age and histological characteristics (population study). *Oftal’ mologiya = Ophthalmology* 2021;18(3):578–83. (In Russ.).  
DOI: 10.18008/1816-5095-2021-3-578-583
24. Мерабишвили В.М., Семиглазов В.Ф., Комяхов А.В. и др. Состояние онкологической помощи в России: рак молочной железы. Эпидемиология и выживаемость больных. Влияние эпидемии бета-варианта коронавируса SARS-CoV-2 (клинико-популяционное исследование). *Опухоли женской репродуктивной системы* 2023;19(3):16–24.  
DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-3-16-24
- Merabishvili V.M., Semiglazov V.F., Komyakhov A.V. et al. The state of cancer care in Russia: breast cancer. *Epidemiology and survival of patients. The impact of the SARS-CoV-2-beta-coronavirus epidemic (clinical and population study)*. *Tumors of female reproductive system* 2023;19(3):16–24. (In Russ.).  
DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-3-16-24
25. Survival of cancer patients in Europe: the EURO CARE Study (IARC Scientific Publications No. 132). Ed. by F. Berrino, M. Sant, V. Verdecchia et al. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1995.
26. Survival of cancer patients in Europe: the EURO CARE-2 study (IARC Scientific Publications No. 151). Ed. by F. Berrino, R. Capocaccia, M.P. Coleman et al. Esteve Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1999.
27. EURO CARE-3: the survival of cancer patients diagnosed in Europe during 1990–94. Ed. by F. Berrino, R. Capocaccia et al. *Esteve Ann Oncol* 2003;14(5):1–155. DOI: 10.1093/annonc/mdg754
28. Capocaccia R., Gavin A., Hakulinen T. et al. Survival of cancer patients in Europe, 1995–2002. The EURO CARE-4 study. *Eur J Cancer* 2009;45(6):931–91. DOI: 10.1016/j.ejca.2008.11.018
29. De Angelis R., Sant M., Coleman M. et al. Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: results of EURO CARE-5 – a population-based study. *Lancet Oncol* 2014;15(1):23–34. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70546-1
30. Мерабишвили В.М., Кисельникова И.В., Чепик О.Ф. и др. Выживаемость онкологических больных. Вып. 2. Ч. 1. СПб.: Издательско-полиграфическая компания «КОСТА», 2011. 332 с.  
Merabishvili V.M. Survival of cancer patients. Issue 2. Part 1. Saint Petersburg: Izdatel’sko-poligraficheskaya kompaniya “KOSTA”, 2011. 332 p. (In Russ.).
31. Мерабишвили В.М. Выживаемость онкологических больных. Вып. 2. Ч. 2. Под ред. Ю.А. Щербука. СПб.: Издательско-полиграфическая компания «КОСТА», 2011. 408 с.  
Merabishvili V.M. Survival of cancer patients. Issue 2. Part 2. Ed. by Yu.A. Shcherbuk. Saint Petersburg: Izdatel’sko-poligraficheskaya kompaniya “KOSTA”, 2011. 408 p. (In Russ.).
32. Мерабишвили В.М. Злокачественные новообразования в Северо-Западном федеральном округе России (заболеваемость, смертность, достоверность учета, выживаемость больных). *Экспресс-информация*. Т. 8. Вып. 5. Под ред. А.М. Беляева, А.М. Щербакова. СПб.: Издательские технологии, 2020.  
Merabishvili V.M. Malignant tumors in the North-West Federal Region of Russia (morbidity, mortality, index accuracy, survival). *Express-information*. Т. 8. Issue 5. Ed. by A.M. Belyaev, A.M. Shcherbakov. Saint Petersburg: Izdatel’skie tekhnologii, 2020. 236 p. (In Russ.).
33. Мерабишвили В.М. Злокачественные новообразования в Северо-Западном федеральном округе России (заболеваемость, смертность, достоверность учета, выживаемость больных). *Экспресс-информация. Пособие для врачей*. Вып. 6. Под ред. А.М. Беляева. СПб.: Издательские технологии, 2023.  
Merabishvili V.M. Malignant tumors in the North-West Federal Region of Russia (morbidity, mortality, prevalence rate, survival). *Express-information. Manual for doctors*. Issue 6. Ed. by A.M. Belyaev. Saint Petersburg: Izdatel’skie tekhnologii, 2023. (In Russ.).
34. Мерабишвили В.М., Беляев А.М. Состояние онкологической помощи в России: однолетняя выживаемость больных злокачественными новообразованиями и летальность на первом году жизни по всем локализациям опухолей (популяционное исследование на уровне федерального округа). *Вопросы онкологии* 2023;69(1):55–66.  
DOI: 10.37469/0507-3758-2023-69-1-55-66  
Merabishvili V.M., Belyaev A.M. The state of cancer care in Russia: one-year survival rate of patients with malignant tumors and first-year mortality rate for cancer of any site (population study at the federal district level). *Voprosy onkologii = Problems*

- in *Oncology* 2023;69(1):55–66. (In Russ.). DOI: 10.37469/0507-3758-2023-69-1-55-66
35. Мерабишвили В.М., Беляев А.М. Состояние онкологической помощи в России: динамика пятилетней выживаемости больных злокачественными новообразованиями и ее ранговое распределение по всем локализациям опухолей. Популяционное исследование на уровне Северо-Западного федерального округа. *Вопросы онкологии* 2023;69(2):227–37. DOI: 10.37469/0507-3758-2023-69-2-227-237  
Merabishvili V.M., Belyaev A.M. The state of oncology care in Russia: dynamics of five-year survival of patients with malignant tumors and its ranked distribution across all tumor sites. Population study at the level of the Northwestern Federal District of Russia. *Voprosy onkologii = Problems in Oncology* 2023;69(2):227–37. (In Russ.). DOI: 10.37469/0507-3758-2023-69-2-227-237
36. Мерабишвили В.М., Соловьев В.И., Лужецкий В.А. и др. Эпидемиология и выживаемость больных злокачественными новообразованиями полости носа, среднего уха и придаточных пазух с учетом стадии заболевания и гистологической структуры опухоли. *Сибирский онкологический журнал* 2016;15(4):5–13. DOI: 10.21294/1814-4861-2016-15-4-5-13  
Merabishvili V.M., Solovyev V.I., Luzhetsky V.A. et al. Epidemiology and survival of patients with malignant tumors of the nasal cavity, middle ear and accessory sinuses according to the stage of disease and histological structure of tumors. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal = Siberian journal of oncology* 2016;15(4):5–13. (In Russ.). DOI: 10.21294/1814-4861-2016-15-4-5-13
37. Al-Sarraf M., LeBlanc M., Giri P.G. et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized Intergroup study 0099. *J Clin Oncol* 1998;16(4):1310–7. DOI: 10.1200/JCO.1998.16.4.131
38. Chen H.Y., Ma X.M., Bai Y.R. Repeated massive epistaxis after re-irradiation in recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Contemporary Oncol* 2014;18(5):371–6. DOI: 10.5114/wo.2014.45290
39. Kitpanit S., Jittapiromsak N., Sriyook A. et al. Comparison between the seventh and eighth edition of the AJCC/UICC staging system for nasopharyngeal cancer integrated with pretreatment plasma Epstein–Barr virus DNA level in a non-Chinese population: secondary analysis from a prospective randomized trial. *Jpn J Clin Oncol* 2019;49(12):1100–13. DOI: 10.1093/jjco/hyz109
40. Ng W.T., Tung S.Y., Lee V. et al. Concurrent-Adjuvant chemoradiation therapy for Stage III–IVB nasopharyngeal carcinoma—exploration for achieving optimal 10-year therapeutic ratio. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018;101(5):1078–86. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2018.04.069
41. Abdel-Hamid M., Chen J.J., Constantine N., Massoud M. EBV strain variation: geographical distribution and relation to disease state. *Virology* 1992;190(1):168–75. DOI: 10.1016/0042-6822(92)91202-6
42. Intra-arterial chemotherapy in head and neck cancer: current results and future perspectives. Ed. by A. Eckardt. *Einhorn-Verlag*, 1999.
43. González-Arriagada W.A., Ottaviani G., Dean D. et al. Editorial: oral complications in cancer patients. *Front Oral Health* DOI: 10.3389/froh.2022.1116885
44. You R., Liu Y.P., Huang P.Y. et al. Efficacy and safety of locoregional radiotherapy with chemotherapy vs chemotherapy alone in de novo metastatic nasopharyngeal carcinoma: a multicenter phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2020;6(9):1345–52. DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.1808
45. Robbins K.T., Wong F.S., Kumar P. et al. Efficacy of targeted chemoradiation and planned selective neck dissection to control bulky nodal disease in advanced head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;125(6):670–5. DOI: 10.1001/archotol.125.6.670
46. Cheng K.M., Chan C.M., Cheung Y.L. et al. Endovascular treatment of radiation-induced petrous internal carotid artery aneurysm presenting with acute haemorrhage. A report of two cases. *Acta Neurochir (Wien)* 2001;143(4):351–6. DOI: 10.1007/s007010170089
47. Zhan J., Zhang S., Wei X. et al. Etiology and management of nasopharyngeal hemorrhage after radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Manag Res* 2019;11:2171–8. DOI: 10.2147/CMAR.S183537
48. Li L., Liang W., Zhu J.X. et al. Evolutionary role of chemotherapy in advanced nasopharyngeal carcinoma: a literature-based network meta-analysis. *Cancer Cancer Manag Res* 2019;11:501–12. DOI: 10.2147/CMAR.S183537
49. Zschaek S., Li Y., Lin Q. et al. Prognostic value of baseline <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography parameters MTV, TLG and asphericity in an international multicenter cohort of nasopharyngeal carcinoma patients. *PLoS One* 2020;15(7):e0236841. DOI: 10.1371/journal.pone.0236841
50. Раджабов С.Д., Иванов А.А., Воронов В.Г. и др. Современный подход к диагностике и лечению местно-распространенных злокачественных новообразований головы и шеи. *Эндоваскулярная хирургия* 2021;8(4):332–8. DOI: 10.24183/2409-4080-2021-8-4-332-33  
Radzhabov S.D., Ivanov A.A., Voronov V.G. et al. Modern approach to diagnostics and treatment of locally advanced malignant head and neck. *Endovaskulyarnaya hirurgiya = Endovascular Surgery* 2021;8(4):332–8. DOI: 10.24183/2409-4080-2021-8-4-332-33
51. Митрофанов А.С., Раджабова З.А., Котов М.А., Раджабова М.А. Результаты лечения пациентов с раком носоглотки после суперселективной химиоэмболизации сосудов опухоли. *Медицинский алфавит* 2022;4(31):35–9. DOI: 10.33667/2078-5631-2022-31-35-39  
Mitrofanov A.S., Radzhabova Z.A., Kotov M.A., Radzhabova M.A. Results of treatment of patients with nasopharyngeal cancer after superselective chemoembolization of tumor vessels. *Medicinskiy alfavit = Medical Alphabet* 2022;4(31):35–9. (In Russ.). DOI: 10.33667/2078-5631-2022-31-35-39
52. Митрофанов А.С., Раджабова З.А., Котов М.А. и др. Результаты лечения пациентов со злокачественными новообразованиями носоглотки после суперселективной химиоэмболизации сосудов опухоли. *Вопросы онкологии* 2023;69(3):487–96. DOI: 10.37469/0507-3758-2023-69-3-487-496  
Mitrofanov A.S., Radzhabova Z.A., Kotov M.A. et al. Results of treatment of patients with nasopharyngeal malignancies after superselective chemoembolization of tumor vessels. *Oncology issues = Voprosy Onkologii* 2023;69(3):487–96. DOI: 10.37469/0507-3758-2023-69-3-487-496

**Вклад авторов**

В.М. Мерабишвили: идея, разработка дизайна исследования, обзор литературы по теме статьи, написание текста статьи, редактирование;  
З.А.-Г. Раджабова: сбор клинических данных, подбор литературы, написание текста статьи;

А.Л. Попова, А.Б. Васильев, М.А. Раджабова, Д.А. Чуглова, А.С. Митрофанов: сбор клинических данных, обзор литературы по теме статьи.

**Authors' contributions**

V.M. Merabishvili: idea, research design development, literature review on the topic of the article, article writing, editing;

Z.A.-G. Radzhabova: preparation of the article, collection of clinical data, selection of literature, article writing;

A.L. Popova, A.B. Vasil'ev, M.A. Radzhabova, D.A. Chuglova, A.S. Mitrofanov: collection of clinical data, review of the literature on the topic of the article.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

В.М. Мерабишвили / V.M. Merabishvili: <https://orcid.org/0000-0002-1521-455X>

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

А.Л. Попова / A.L. Popova: <https://orcid.org/0009-0005-4836-2128>

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

Д.А. Чуглова / D.A. Chuglova: <https://orcid.org/0009-0004-3541-3515>

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

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

**Финансирование.** Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

**Funding.** The article was prepared without external funding.

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики**

Протокол исследования одобрен комитетами по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

**Compliance with patient rights and principles of bioethics**

The study protocol was approved by the biomedical ethics committees of N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia.

**Статья поступила:** 07.09.2024. **Принята к публикации:** 07.10.2024. **Опубликована онлайн:** 06.11.2024.

**Article submitted:** 07.09.2024. **Accepted for publication:** 07.10.2024. **Published online:** 06.11.2024.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-3-64-76>

# Способы реконструкции слизистой оболочки полости рта у онкологических больных

**М.А. Ильина<sup>1</sup>, С.А. Кравцов<sup>1,2</sup>**<sup>1</sup>Онкологический центр №1 — филиал ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 117152 Москва, Загородное шоссе, 18А;<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6**Контакты:** Мария Алексеевна Ильина [il.maria0123@gmail.com](mailto:il.maria0123@gmail.com)

Удаление злокачественных новообразований полости рта приводит к возникновению эстетического, функционального и анатомического дефектов независимо от распространенности опухолевого процесса. Существуют множество способов реконструкции органов полости рта, включая использование перемещенных лоскутов и микрохирургическую аутотрансплантацию. Метод микрохирургии имеет ограничения и не всегда приемлем в клинической практике. В статье представлены основные методы реконструкции органов полости рта, альтернативные микрохирургическим технологиям. Проведен тщательный анализ литературы по данной теме, описаны достоинства и недостатки различных способов устранения дефектов. Использование перемещенных лоскутов в клинической практике является адекватной альтернативой микрохирургической аутотрансплантации. Данный метод может успешно применяться у ослабленных больных с местно-распространенным плоскоклеточным раком органов слизистой оболочки полости рта.

**Ключевые слова:** способ реконструкции, злокачественное новообразование полости рта, орофациальная резекция, плоскоклеточный рак

**Для цитирования:** Ильина М.А., Кравцов С.А. Способы реконструкции слизистой оболочки полости рта у онкологических больных. Опухоли головы и шеи 2024;14(3):64–76.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-3-64-76>

## Oral mucosa reconstruction methods in cancer patients

**M.A. Ilina<sup>1</sup>, S.A. Kravtsov<sup>1,2</sup>**<sup>1</sup>Oncological Center No. 1 — branch of Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department; 18A Zagorodnoe Shosse, Moscow 117152, Russia;<sup>2</sup>Peoples' Friendship University of Russia; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia**Contacts:** Maria Alekseevna Ilina [il.maria0123@gmail.com](mailto:il.maria0123@gmail.com)

Resection of malignant neoplasms of the oral cavity causes esthetic, functional, and anatomical defects irrespective of the advancement of tumor process. The methods of oral cavity organ reconstruction include the use of distant flaps and microsurgical autotransplantation. Microsurgical techniques have limits and are not always applicable in clinical practice.

The article presents the main techniques of oral cavity organ reconstruction alternative to microsurgical techniques. Detailed literature review on this topic is performed, advantages and disadvantages of the various methods of defect reconstruction are presented. In clinical practice, the use of distant flaps is an adequate alternative to microsurgical autotransplantation. This method can be successfully used in weakened patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the oral mucosa.

**Keywords:** reconstruction method, malignant oral cavity tumor, orofacial resection, squamous cell carcinoma

**For citation:** Ilina M.A., Kravtsov S.A. Oral mucosa reconstruction methods in cancer patients. Opuholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2024;14(3):64–76. (In Russ.).

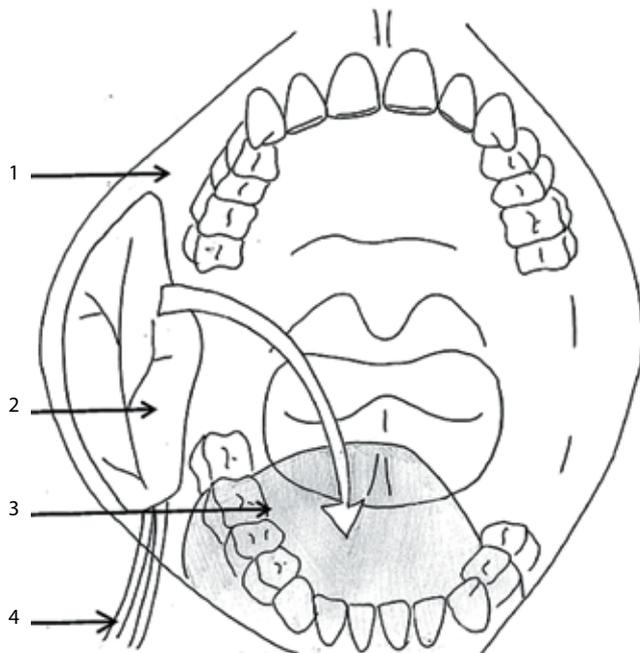
DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-3-64-76>



- носогубный кожно-жировой лоскут (nasolabial flap, NLF);
- подподбородочный кожно-мышечный лоскут (submental island pedicled flap, SIPF);
- подчелюстной кожно-мышечный лоскут (submandibular perforator flap, SMAPF);
- подподъязычный кожно-мышечный лоскут (infrahyoid myofasciocutaneous flap, IMF);
- кожно-фасциальный надключичный лоскут (supraclavicular artery island flap, SCAIF);
- кожно-мышечный лоскут с включением большой грудной мышцы (pedicled pectoralis major myocutaneous flap, PMMF).

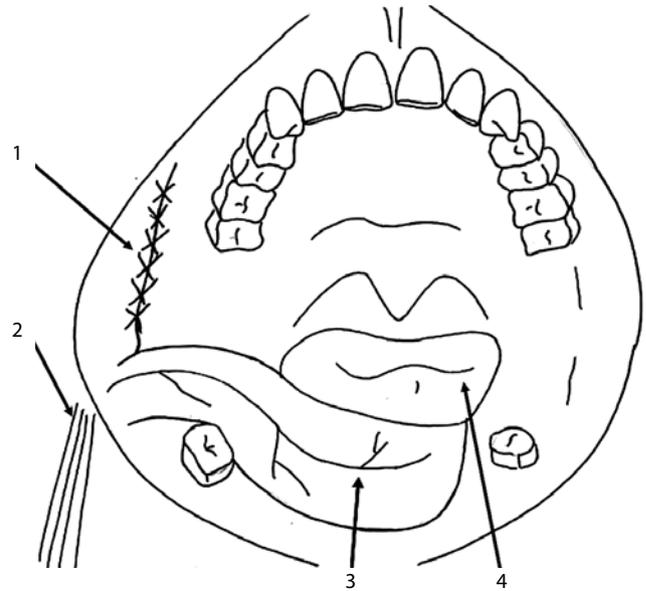
**Островковый слизисто-мышечный лоскут щеки.**

В 1995 г. V. Uglesić впервые описал артериализированный островковый слизисто-мышечный лоскут полости рта с донорской зоной в области слизистой оболочки щеки. Он кровоснабжался исключительно лицевой артерией; венозный отток осуществлялся по коммитантным венам [14]. Конфигурация данного лоскута претерпела изменения: широко используемый сейчас FAMMF включает лицевую артерию с ее ветвями и лицевую вену (рис. 1). После интраоральной мобилизации его проводят в область дефекта тканей полости рта (например, дна полости рта) и фиксируют узловыми швами к слизистой оболочке полости рта (рис. 2).



**Рис. 1.** Схематическое изображение этапа формирования островкового слизисто-мышечного лоскута щеки. 1 – слизистая оболочка щеки; 2 – слизисто-мышечный лоскут; 3 – объем резецируемых тканей полости рта; 4 – сосудистый пучок (a. facialis, v. facialis)

**Fig. 1.** Schematic representation of the facial artery musculo-mucosal flap formation. 1 – cheek mucosa; 2 – musculo-mucosal flap; 3 – resected tissues of the oral cavity; 4 – blood-feeding vessels (a. facialis, v. facialis)



**Рис. 2.** Схематическое изображение этапа реконструкции дна полости рта слизисто-мышечным лоскутом щеки. 1 – слизисто-мышечный лоскут щеки после перемещения в реципиентную зону; 2 – донорская рана; 3 – сосудистая ножка лоскута; 4 – культя языка

**Fig. 2.** Schematic representation of the oral cavity floor reconstruction with the facial artery musculo-mucosal flap. 1 – musculo-mucosal flap after displacement in the recipient area; 2 – donor site; 3 – blood-feeding vessels; 4 – tongue stump

Также в доступной литературе описана модификация метода устранения дефекта с помощью FAMMF: лоскут проводят через туннель в области преддверия полости рта, по ходу лицевой артерии и вены, в подчелюстную область и далее под нижней челюстью к зоне дефекта (туннелизованный FAMMF, t-FAMMF). При использовании этого метода значительно снижается риск развития трофических нарушений лоскута в связи с отсутствием компрессии в области тела нижней челюсти. Сосудистая ножка имеет большую длину, что приводит к увеличению возможной дуги ротации. Недостатком t-FAMMF является более высокий риск травмы маргинальной ветви лицевого нерва, поскольку необходимо выполнить широкое рассечение тканей при формировании туннеля для сосудистой ножки.

Также описан опыт использования свободного реvascularизированного FAMMF для реконструкции дефекта в области противоположной щеки [15]. Лоскут может быть применен для замещения послеоперационных дефектов тканей языка, дна полости рта среднего размера (≤5–6 см) шириной <4 см. Эти ограничения связаны с размером донорской области [16].

В литературе описаны несколько методов закрытия донорской зоны слизистой оболочки щеки. При небольшом дефекте выполняется ушивание краев путем прямого сопоставления, без пластического компонента. Однако возможная рубцовая деформация в зоне повышенной функциональной активности щеки может

привести к послеоперационному тризму. При больших дефектах тканей донорской зоны щеки используют жировые комки Биша, что дает хорошие результаты.

Противопоказаниями к использованию FAMMF являются ранее проведенные операции на шее и пересечение или эмболизация лицевых питающих сосудов. В группе пациентов, которые перенесли лучевую терапию (ЛТ) до хирургического вмешательства, возникают технические сложности при формировании лоскута в пределах полей облучения, что может повлиять на его жизнеспособность [17].

Р. О'Leary и Т. Bundgaard описали осложнения использования FAMMF, в числе которых – частичный некроз лоскута, расхождение швов, кровотечения (7 (32 %) случаев). У большинства (57 %) пациентов, у которых развились нежелательные явления, была предшествующая ЛТ [16]. В исследовании с наибольшим количеством наблюдений ( $n = 61$ ) осложнения возникли в 36 % случаев; у 15 больных развился частичный некроз, 10 больным ранее проводилась ЛТ, но авторы не сообщили о частоте нежелательных явлений в этой группе [18]. Следует отметить, что ни в одном из опубликованных исследований нет указаний на дозы ЛТ и ее влиянии на частоту возникновения осложнений.

Характеристика FAMMF представлена в табл. 1.

**Носогубный кожно-жировой лоскут.** С тех пор как носогубный лоскут был описан и популяризирован J. F. Dieffenbach [38], он широко используется в качестве регионарного перемещенного лоскута на ножке для реконструкции мягких тканей полости рта и нижней трети лица в целом. Кровоснабжение NLF осуществляется лицевой артерией, ее ветвями и веной. При формировании лоскута следует учитывать, что увеличение его

длины повышает риск развития венозной недостаточности. При реконструкции тканей полости рта с применением носогубного лоскута проводится двухэтапное вмешательство. На первом этапе осуществляются формирование и перемещение лоскута, а также ушивание донорской раны (рис. 3, 4). На втором этапе отсекается питающая ножка, которая проведена через туннель в щечной области, и ушивается оростомы [20, 21].

Носогубный лоскут зарекомендовал себя как надежный и малотравматичный метод закрытия послеоперационных дефектов полости рта в случаях злокачественных новообразований слизистой оболочки щеки, дна полости рта, языка и губ. Этот лоскут характеризуется надежным кровоснабжением, высокой степенью жизнеспособности и низким уровнем развития осложнений. Авторы отмечают, что NLF быстро и легко формировать; к тому же его применение приводит к удовлетворительным функциональным и косметическим результатам. Описанные характеристики данного лоскута способствуют сокращению продолжительности хирургического вмешательства, что важно при наличии у больного сопутствующей патологии [22, 23].

В литературе также сообщается, что NLF выдерживает ЛТ; это свидетельствует о его адекватной васкуляризации. Тем не менее данный лоскут имеет ряд недостатков, в числе которых рост волос на лоскуте, расположенном в полости рта, у мужчин, косметический дефект – линейный рубец на коже по носогубной складке в донорской области, прикусывание щеки или ножки лоскута на широком основании, проведенного над альвеолярным отростком, «сбрасывание» зубных протезов. В подобном случае для восстановления приема жесткой пищи после отсроченного пересечения питающей ножи рекомендована дентальная имплантация [24].

Таблица 1. Характеристика островкового слизисто-мышечного лоскута щеки

Table 1. Characteristics of the facial artery musculomucosal flap

Исследование Study	Число наблюдений, $n$ Number of observations, $n$	Степень осложнения по классификации Clavien–Dindo Complication grade per the Clavien–Dindo classification			Число пациентов, получавших лучевую терапию до операции, % Number of patients who received radiotherapy prior to surgery, %
		I	II	III	
Р. О'Leary и Т. Bundgaard (2011), Ягеллонский университет (Польша) P. O'Leary and T. Bundgaard (2011), Jagiellonian University (Poland)	22	Частичный некроз лоскута, расхождение швов, кровотечение – 7 (32 %) случаев Partial flap necrosis, suture line disruption, hemorrhage – 7 (32 %) cases	–	–	57
О. Massarelli и соавт. (2013), Университет Сассари и Миланский университет (Италия) O. Massarelli et al. (2013), Università degli Studi di Sassari, Università degli Studi di Milano (Italy)	69	Частичный некроз лоскута – 15 (24 %) случаев Partial flap necrosis – 15 (24 %) cases	–	–	14,5

В литературе описана модификация NLF, когда его выделяют на протяжении магистрального сосуда и проводят в полость рта под челюстью для увеличения возможности ротирования [25]. Это позволяет избежать необходимости закрытия оростомы на щеке и в полости рта.

Осложнения при использовании NLF возникают крайне редко: в литературе описаны от 5 до 11,5 % случаев их развития [22–24], в основном это заживление вторичным натяжением кожи в донорской области. Авторы отмечают, что в 70 % случаев функциональные результаты (проглатывание пищи, дикция) были удовлетворительными [23].

Характеристика NLF представлена в табл. 2.

**Подподбородочный (субментальный) кожно-мышечный лоскут.** С 1993 г. SIPF используется для реконструкции дефектов нижней трети лица, области шеи и полости рта (языка, дна полости рта, слизистой оболочки щек и неба). Данный лоскут может быть применен в свободном варианте. Однако в большинстве случаев используют перемещенный лоскут на ножке, который тоннельно проводят из подчелюстной области в полость рта (рис. 5) [26]. Подподбородочный лоскут является надежным пластическим материалом. Его использование характеризуется низкой частотой развития осложнений. Этот лоскут имеет ряд достоинств, таких как близость к полости рта, широкая дуга вращения относительно питающих сосудов, анатомическое постоянство питающих сосудов, отсутствие дополнительных разрезов на шее, поскольку формирование SIPF представляет собой этап шейной лимфодиссекции [27–29].

**Подчелюстной кожно-мышечный лоскут.** Этот лоскут описан в литературе как модификация SIPF, в которой исключена передняя часть двубрюшной мышцы и подподбородочная жировая клетчатка, а донорская зона

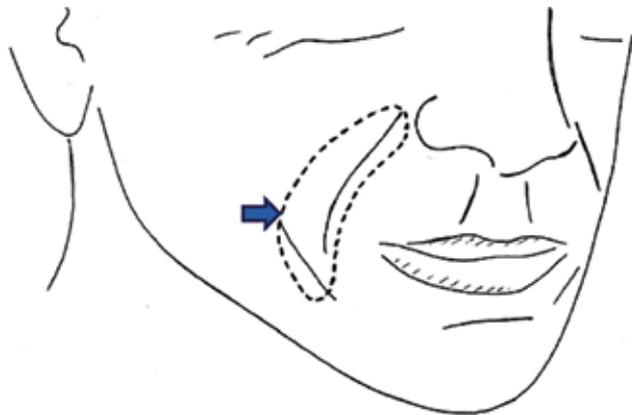


Рис. 3. Донорская зона носогубного кожно-жирового лоскута  
Fig. 3. Nasolabial cheek skin donor site of the flap

кожной площадки расположена в подчелюстной области (рис. 6, 7).

Одним из недостатков SMAPF является его чрезмерная толщина, поскольку включаются надподъязычные мышцы и подкожная жировая клетчатка. Таким

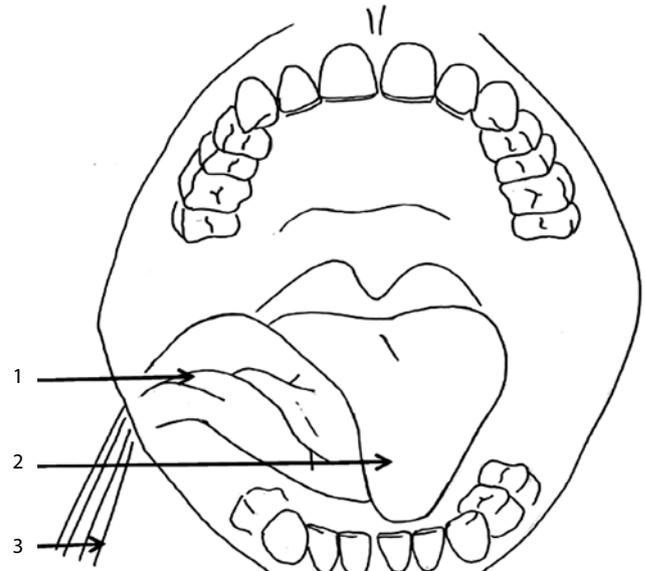


Рис. 4. Схематическое изображение этапа реконструкции дна полости рта и языка носогубным кожно-жировым лоскутом. 1 – щечный кожно-жировой лоскут, проведенный тоннельно в полость рта и фиксированный в области дефекта; 2 – культя языка; 3 – питающие сосуды

Fig. 4. Schematic representation of the tongue and oral cavity floor reconstruction with the nasolabial flap. 1 – flap laid and fixed in oral tissues defect; 2 – tongue stump; 3 – blood-feeding vessels

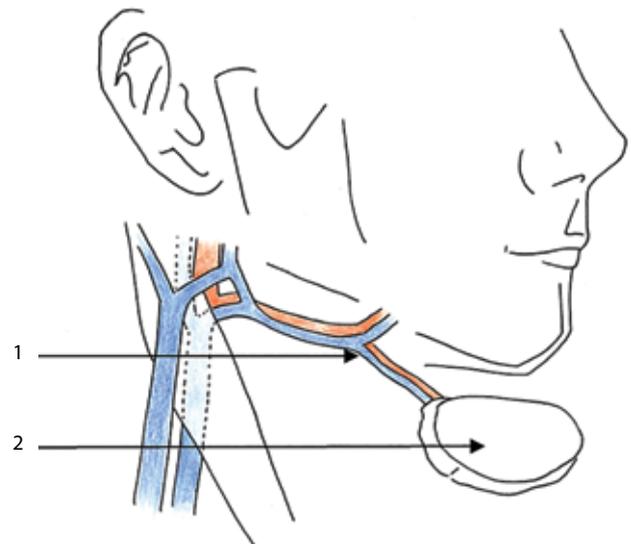


Рис. 5. Схематическое изображение этапа формирования подподбородочного лоскута. 1 – сосуды, питающие лоскут (a. submentalalis, v. submentalalis); 2 – подчелюстной лоскут

Fig. 5. Schematic representation of the submental island pedicled flap formation. 1 – blood-feeding vessels (a. submentalalis, v. submentalalis); 2 – submental island pedicled flap

Таблица 2. Характеристика носогубного кожно-жирового лоскута

Table 2. Characteristics of the nasolabial flap

Исследование Study	Число наблюдений, n Number of observations, n	Степень осложнения по классификации Clavien–Dindo Complication grade per the Clavien–Dindo classification			Число пациентов, получавших лучевую терапию до операции, % Number of patients who received radiotherapy prior to surgery, %
		I	II	III	
А. Н. Mebeed и соавт. (2009), Национальный институт рака Каирского университета (Египет) A. N. Mebeed et al. (2009), National Cancer Institute, Cairo University (Egypt)	19	Вторичное заживление донорской раны – 2 (10,5 %) случая Secondary healing of the donor wound – 2 (10.5 %) cases	–	Необходимость наложения вторичного шва – 1 (5 %) случай Necessary application of secondary suture – 1 (5 %) case	0
Н. Н. El-Marakby и соавт. (2012), отделение хирургии Национального института рака Каирского университета (Египет) H. N. El-Marakby et al. (2012), Department of Surgery, National Cancer Institute, Cairo University (Egypt)	20	Вторичное заживление донорской раны – 1 (5 %) случай Secondary healing of the donor wound – 1 (5 %) case	–	Кровотечение в раннем послеоперационном периоде – 1 (5 %) случай Hemorrhage in the early postoperative period – 1 (5 %) case	0
S. Singh и соавт. (2012), отделение хирургической онкологии Института медицинских наук Университета Бенарас-Хинду (Индия) S. Singh et al. (2012), Department of Surgical Oncology, Institute of Medical Sciences, Banaras Hindu University (India)	26	Вторичное заживление донорской раны – 3 (11,5 %) случая, нагноение раны – 1 (4 %) случай Secondary healing of the donor wound – 3 (11.5 %) cases, wound abscess – 1 (4 %) case	–	–	27

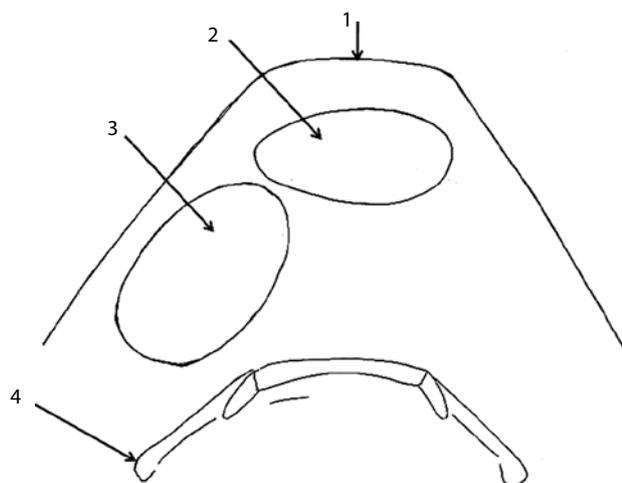


Рис. 6. Схематическое изображение донорских зон подчелюстного и подбородочного лоскутов (вид снизу). 1 – контур нижней челюсти; 2 – донорская зона подбородочного лоскута; 3 – донорская зона подчелюстного лоскута; 4 – подъязычная кость

Fig. 6. Schematic representation of the donor sites of the submental island pedicled flap and the submandibular perforator flap (bottom view). 1 – mandible contour; 2 – the submental island pedicled flap donor site; 3 – the submandibular perforator flap donor site; 4 – hyoid bone

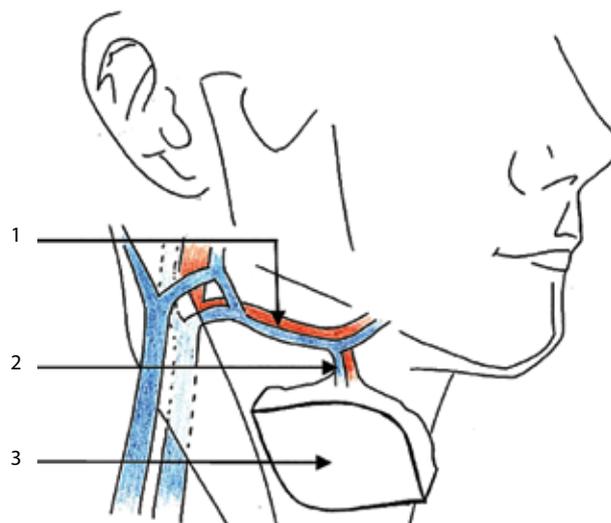


Рис. 7. Схематическое изображение этапа формирования подчелюстного лоскута. 1 – а. et v. facialis; 2 – сосуды, питающие лоскут (а. submental, v. submental); 3 – подчелюстной лоскут

Fig. 7. Schematic representation of the submandibular perforator flap formation. 1 – a. et v. facialis; 2 – blood-feeding vessels (a. submental, v. submental); 3 – submental artery perforator flap

образом, при реконструкции дефектов дна полости рта и языка возникает избыток ткани, что может привести к ограничению подвижности языка. Рост волос на лоскуте у мужчин вызывает дискомфорт в отдаленном послеоперационном периоде.

В литературе сообщается об использовании SMAPF в комбинации с ЛТ [30] у 52 пациентов, которым после удаления опухоли проведено замещение дефектов тканей полости рта (языка, альвеолярного отростка нижней челюсти, щеки, дна полости рта) субментальным лоскутом. В анамнезе у 13 из них была предоперационная ЛТ, 9 пациентам она проведена после операции. Ни в одной исследуемой группе не наблюдался тотальный некроз лоскута. В 11 случаях возник его краевой некроз: в группе без ЛТ – в 8 (25 %) случаях, в группе ЛТ – в 3 (23 %). Результаты некоторых исследований показывают, что ЛТ не влияет на трофику SMAPF [30]. Также в литературе сообщается, что данный лоскут может быть широко применен у пациентов с сопутствующими заболеваниями (гипертонической болезнью, дислипидемией, ожирением, циррозом печени, в том числе алкогольным) [27].

По мнению ряда авторов, противопоказанием для использования SMAPF является метастатическое

поражение лимфатических узлов I уровня, что заставляет отказаться от данного пластического материала в пользу иных донорских зон [31, 32]. Опасения связаны с возможностью реализации метастазов в лимфатических узлах, которые перемещаются вместе с клетчаткой вокруг сосудистой ножки лоскута. Однако это не является противопоказанием при условии взятия лоскута на питающей сосудистой ножке с контралатеральной стороны [33, 34].

Характеристика SIPF и SMAPF представлена в табл. 3.

**Подподъязычный кожно-мышечный лоскут.** В отечественной литературе известно использование модификации кожно-мышечного лоскута на мышцах ниже подъязычной кости (рис. 8) [34]. Авторы формировали островковый кожный лоскут в зоне яремной вырезки, отсекали грудино-подъязычную и грудино-щитовидную мышцы с обеих сторон в месте их прикрепления к груди, лоскут на передних мышцах шеи вводили в полость рта, в зону дефекта, над двубрюшной мышцей, подшивали нижний край лоскута к слизистой дна полости рта, верхний край лоскута – к корню языка. По данной методике прооперирован 41 пациент [34].

Таблица 3. Характеристика подподбородочного и подчелюстного кожно-мышечных лоскутов

Table 3. Characteristics of the submental island pedicled and submandibular perforator flaps

Исследование Study	Число наблюдений, n Number of observations, n	Степень осложнения по классификации Clavien–Dindo Complication grade per the Clavien–Dindo classification			Примечание Comment
		I	II	III	
T.L. Chow и соавт. (2007), отделение челюстно-лицевой и стоматологической хирургии Объединенной христианской больницы (Гонконг) T.L. Chow et al. (2007), Department of Maxillofacial and Dental Surgery, United Christian Hospital (Hong Kong)	15	Частичный некроз лоскута – 1 (6,7 %) случай Partial flap necrosis – 1 (6.7 %) case	–	–	73 % пациентов имели сопутствующие заболевания (гипертоническую болезнь, дислипидемию, ожирение, цирроз, в том числе алкогольный) 73 % of patients had concomitant disorders (hypertension, dyslipidemia, obesity, cirrhosis, including alcoholic)
И.А. Задеренко и соавт. (2022), Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина (Россия) I.A. Zaderenko et al. (2022), N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Russia)	52	Частичный некроз лоскута – 11 (21 %) случаев Partial flap necrosis – 11 (21 %) cases	–	–	42 % пациентов ранее проводилась лучевая терапия 42 % of patients previously received radiotherapy
О.А. Саприна и др. (2016), Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина (Россия) O.A. Saprina et al. (2016), N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Russia)	36	Краевой некроз лоскута – 1 (3 %) случай Marginal flap necrosis – 1 (3 %) case	–	Тотальный некроз лоскута – 3 (8,3 %) случая Total flap necrosis – 3 (8.3 %) cases	Тотальный некроз возник после адьювантной лучевой терапии (фиброз тканей после радикальной дозы) Total necrosis developed after adjuvant radiotherapy (tissue fibrosis after radical dose)

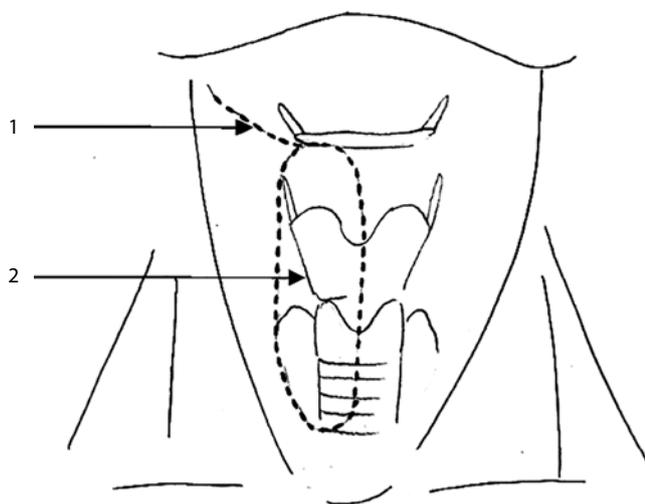


Рис. 8. Схематическое изображение этапа формирования подподъязычного лоскута. 1 – доступ к донорской зоне; 2 – кожная площадка лоскута

Fig. 8. Schematic representation of the infrahyoid myofasciocutaneous flap formation. 1 – donorsite access; 2 – skin part of the flap

Авторы сообщают, что такой способ позволяет сократить время операции, обойтись без дополнительной травмы в донорской области и существенно снизить продолжительность хирургического вмешательства.

Недостатки данного метода:

- лоскут формируется на 3 парах мышц: грудино-подъязычных, грудино-щитовидных и щитоподъязычных;
- в связи с массивностью лоскут малоподвижен;
- наблюдается недостаточность трофики лоскута в связи с отсутствием осевого артериального кровоснабжения.

Согласно полученным данным частичный некроз лоскута наблюдался в 10 (24 %) случаях. Мышечная порция IMF оказалась жизнеспособной у всех больных, что обусловило низкий процент формирования слюнного свища (1 (2,4 %) случай). Осложнения со стороны донорской раны в виде расхождения швов наблюдались у 9 (22 %) пациентов. Консервативное лечение позволило довольно быстро справиться с вышеуказанными нежелательными явлениями. Средний срок возобновления перорального приема пищи составил 8,3 дня [34]. Результаты исследования Н. Varma и соавт. показывают, что ЛТ не влияет на трофику IMF [35].

Характеристика IMF представлена в табл. 4.

**Кожно-фасциальный надключичный лоскут.** Регионарный SCAIF описан в 1979 г. В. Lamberty как осевой лоскут с кровоснабжением надключичной артерией. До 1990-х годов его использование вызывало споры, пока не было выполнено детальное анатомическое исследование, выявившее особенности пролегания сосудов (рис. 9) [36]. Область применения SCAIF довольно обширна. Его используют для реконструкции дефектов полости рта, рото-, гортаноглотки, пищевода, трахеи и кожи при первичных и рецидивных злокачественных опухолях [37–40]. В последнее время описание SCAIF все чаще встречается в литературе. Этот лоскут имеет много преимуществ, в числе которых надежность и анатомическое постоянство сосудистой ножки, отсутствие обильного роста волос, простота выкраивания, удобство доступа, возможность закрытия обширных дефектов полости рта [41, 42], минимальный послеоперационный дефект донорской зоны, сохранение чувствительности (при условии сохранения спинномозговых нервов S3).

Таблица 4. Характеристика подподъязычного кожно-мышечного лоскута

Table 4. Characteristics of the infrahyoid myofasciocutaneous flap

Исследование Study	Число наблюдений, n Number of observations, n	Степень осложнения по классификации Clavien–Dindo Complication grade per the Clavien–Dindo classification			Число пациентов, получавших лучевую терапию до операции, % Number of patients who received radiotherapy prior to surgery, %
		I	II	III	
Н. Varma и соавт. (2016), Институт онкологии им. Кидвая (Индия) H. Varma et al. (2016), Kidwai Cancer Institute (India)	9	Частичный некроз лоскута – 1 (11 %) случай Partial flap necrosis – 1 (11 %) case	–	–	66,6
А.В. Карпенко и соавт. (2016), Ленинградский областной онкологический диспансер (Россия) A.V. Karpenko et al. (2016), Leningrad Regional Oncological Dispensary (Russia)	41	Частичный некроз – 10 (24 %) случаев, слюнной свищ – 1 (2 %), расхождение швов донорской раны – 9 (22 %) Partial necrosis – 10 (24 %) cases, salivary fistula – 1 (2 %) case, donor wound suture line disruption – 9 (22 %)	–	–	0

Н.Н. El-Marakby и соавт. выполнили сравнительный анализ использования реваскуляризированных аутотрансплантатов и SCAIF для реконструкции дефектов головы и шеи, в ходе которого выявлены преимущества последнего [23]. Наличие в анамнезе у больного ЛТ до операции, выполнение шейной лимфаденэктомии не являются противопоказаниями для применения данного лоскута при условии сохранения питающего сосуда. Из недостатков SCAIF следует отметить его ограниченную длину. К тому же при ширине кожной площадки лоскута >7 см требуется применение дополнительно расщепленного лоскута для закрытия дефекта донорской зоны [43]. В литературе не

описывается возникновение осложнений при реконструкции тканей полости рта с помощью SCAIF [37].

Характеристика SCAIF представлена в табл. 5.

**Кожно-мышечный лоскут с включением большой грудной мышцы.** Для закрытия обширных дефектов полости рта также применяют PMMF (рис. 10). Этот лоскут был впервые описан в 1979 г. S. Ariyan [44] и получил широкое распространение в реконструктивной хирургии головы и шеи при местно-распространенной плоскоклеточной карциноме дна полости рта. Данный лоскут может быть легко мобилизован и благодаря длинной ножке, которая включает грудоакромиальную артерию в качестве осевого сосуда, достигать уровня основания черепа. Применение PMMF позволяет проводить одномоментную реконструкцию после резекции большого объема тканей, в том числе при спасительных операциях [45]. Данный лоскут дает возможность замещать разнообразные по тканевому составу и форме дефекты в связи с надежной перфузией тканей. Однако при его использовании требуется разрез на передней грудной стенке, что может приводить к возникновению деформации молочной железы у женщин и частичному нарушению двигательной функции верхней конечности. Также важно отметить, что применение PMMF ограничено у пациентов с избыточной массой тела. Кроме того, из-за массивности лоскута возникают сложности в реабилитации, что зачастую требует дополнительной хирургической коррекции.

Х. Zhang и соавт. проанализировали результаты одномоментной пластики у больных со злокачественными опухолями (раком языка (60,5 % случаев), дна полости рта (23,8 % случаев) и десны (9 % случаев)). Они сравнили эффективность использования PMMF и свободного лоскута из переднелатеральной поверхности бедра (anterolateral thigh free flaps, ALTFF) [35]. Авторы пришли к выводу, что в группе PMMF восстановление речевой функции лучше. Также существенных различий между группами в отношении послеоперационной боли, функций глотания, жевания, объема

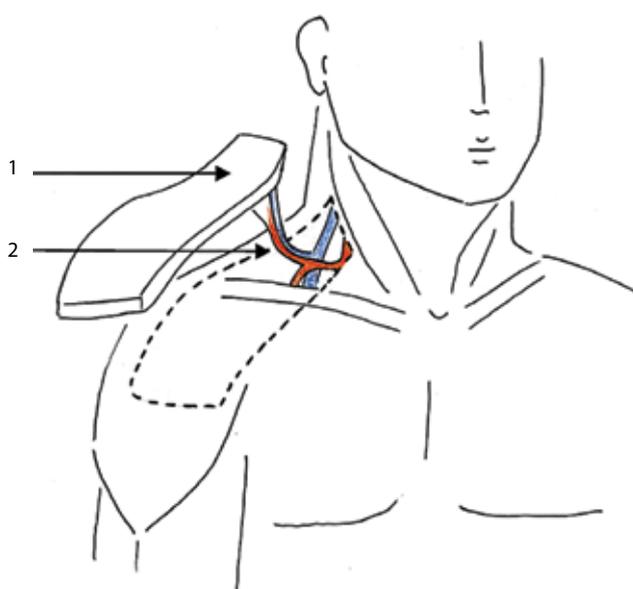


Рис. 9. Схематическое изображение этапа формирования надключичного лоскута. 1 – надключичный лоскут; 2 – сосуды, питающие лоскут (a. transversa cervicis, v. transversa cervicis)

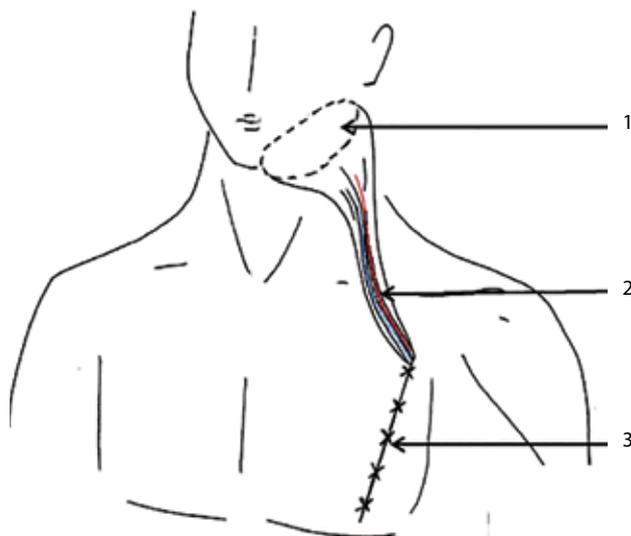
Fig. 9. Schematic representation of the supraclavicular artery island flap formation. 1 – supraclavicular artery island flap; 2 – blood-feeding vessels (a. transversa cervicis, v. transversa cervicis)

Таблица 5. Характеристика кожно-фасциального надключичного лоскута

Table 5. Characteristics of the supraclavicular artery island flap

Исследование Study	Число наблюдений, n Number of observations, n	Степень осложнения по классификации Clavien–Dindo Complication grade per the Clavien–Dindo classification			Число пациентов, получавших лучевую терапию до операции, % Number of patients who received radiotherapy prior to surgery, %
		I	II	III	
К. Sandu и соавт. (2012), отделение оториноларингологии Университетской больницы Лозанны (Швейцария) K. Sandu et al. (2012), Department of Otorhinolaryngology, University Hospital CHUV (Switzerland)	3 (пациенты с опухолями полости рта) 3 (patients with tumors of the oral cavity)	–	–	–	34

выделяемой слюны и тревожности выявлено не было. Тем не менее в группе PMMF наблюдалась более высокая частота развития осложнений по сравнению с группой ALTFF (45,2 % против 16,5 %;  $p = 0,002$ ) [40]. Пекторальный лоскут используют у онкологических больных, коморбидное состояние которых или наличие скомпрометированных реципиентных сосудов в об-



**Рис. 10.** Схематическое изображение этапа формирования кожно-мышечного лоскута с включением большой грудной мышцы. 1 – пекторальный лоскут; 2 – сосуды, питающие лоскут (*a. thoracoacromialis*, *v. thoracoacromialis*); 3 – ушитая донорская рана

**Fig. 10.** Schematic representation of the pedicled pectoralis major myocutaneous flap formation. 1 – pectoralis major myocutaneous flap; 2 – blood-feeding vessels (*a. thoracoacromialis*, *v. thoracoacromialis*); 3 – donor site

ласти головы и шеи не позволяют провести микрохирургическую реконструкцию.

В исследовании А. Аниџин и соавт. проанализированы результаты использования пекторального лоскута ( $n = 40$  больных). Спасительные операции с реконструкцией дефектов с помощью PMMF при опухоли T4 выполнены в 50 % случаев [45]. Выявлены только 3 (7,5 %) случая развития осложнения – частичного некроза PMMF. Функциональные и эстетические результаты, окклюзия кожно-глочного свища, разборчивость речи, функция верхних конечностей оказались удовлетворительными, среднее пребывание пациентов в стационаре составило 22 дня [45].

Кожно-мышечный лоскут с включением большой грудной мышцы в течение длительного времени является «рабочей лошадкой» специалистов по хирургическому лечению больных с опухолями головы и шеи.

Характеристика PMMF представлена в табл. 6.

### Обсуждение

Анализ опыта применения перемещенных лоскутов при резекции полости рта у онкологических больных подтверждает высокую востребованность метода, а также необходимость освоения всех перечисленных способов для персонализации выбора пластического материала в каждой клинической ситуации.

Мы сравнили полученные нами результаты реконструкции полости рта и данные литературы. Всего проанализировано 412 историй болезни пациентов с плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта в возрасте от 31 до 73 лет, которым выполнена

**Таблица 6.** Характеристика кожно-мышечного лоскута с включением большой грудной мышцы

**Table 6.** Characteristics of the pedicled pectoralis major myocutaneous flap

Исследование Study	Число наблюдений, $n$ Number of observations, $n$	Степень осложнения по классификации Clavien–Dindo Complication grade per the Clavien–Dindo classification			Примечание Comment
		I	II	III	
Х. Zhang и соавт. (2014), кафедра челюстно-лицевой и стоматологической хирургии, стоматологический факультет Китайского медицинского университета (Китай) X. Zhang et al. (2014), Department of Oral and Maxillofacial Surgery, School of Stomatology, China Medical University	31	45,2 % случаев 45.2 % of cases	–	–	–
А. Аниџин и соавт. (2015), отделение оториноларингологии и шейно-лицевой хирургии Университетского медицинского центра Любляны (Словения) A. Aniĉin et al. (2015), Department of Otorhinolaryngology and Cervicofacial Surgery, University Medical Centre Ljubljana (Slovenia)	40	Частичный некроз лоскута – 3 (7,5 %) случая Partial flap necrosis – 3 (7.5 %) cases	–	–	В 50 % случаев при опухоли T4 проведены спасительные операции с реконструкцией дефектов с помощью данного лоскута In 50 % of cases of T4 tumors, salvage surgeries using this flap were performed

орофациальная резекция. Объем хирургического лечения представлен полным или частичным удалением органов полости рта с резекцией фрагментов лицевого скелета. В ряде случаев дополнительно удалялись мягкие ткани лица, шеи, различные отделы глотки, гортань. У 85 % прооперированных больных наблюдалась выраженная сопутствующая патология сердечно-сосудистой, эндокринной систем, желудочно-кишечного тракта.

В 36 (8,7 %) случаях применялся микрохирургический способ реконструкции (в 26 случаях проводили одномоментную реконструкцию, в 10 – отсроченную). В 66 (16 %) случаях использовался метод с использованием регионарных лоскутов (перфорантного SIPP, перфорантного SMAPF, FAMMF) (во всех случаях реконструкция проводилась одномоментно с резекционным этапом). В 98 (23,8 %) случаях применяли РММФ (в 96 из них реконструкцию выполняли одномоментно, в 2 – отсроченно). В отдельную группу вошли 212 (51,5 %) пациентов, у которых для реконструкции дефектов применяли различные слизисто-мышечные лоскуты, сформированные в полости рта на широком основании.

Эффективность реконструкции составила 98,3 %. Некротические осложнения, которые привели к потере пластического материала, отмечены у 7 пациентов: у 1 (2,8 %) – тромбоз микрососудистого анастомоза после микрохирургической аутотрансплантации, у 2 (2 %) – некроз кожного фрагмента при реконструкции *m. pectoralis major*, у 4 (1,96 %) – частичный некроз при реконструкции слизисто-мышечными лоскутами. При использовании регионарных перемещенных лоскутов некротических осложнений не наблюдалось.

Полученные нами результаты совпадают с данными отечественных и зарубежных авторов. Они свидетельствуют о необходимости применения дифференцированного подхода к реконструкции дефектов тканей полости рта. Основным способом пластики дефектов слизистой оболочки полости рта в рутинной клинической практике является использование регионарных перемещенных и слизисто-мышечных лоскутов.

Как показывает анализ литературы, реконструкция с помощью слизисто-мышечных лоскутов из тканей полости рта или регионарных перемещенных лоскутов не уступает высокотехнологичным методам ни по функциональным, ни по эстетическим результатам. Данные лоскуты характеризуются высокой жизнеспособностью, низким уровнем развития осложнений (даже у больных, перенесших ЛТ и химиотерапию). Кроме того, формирование регионарного лоскута легче в выполнении, что ведет к сокращению продолжительности хирургического вмешательства, а это важно при наличии у пациента выраженной сопутствующей патологии, независимо от распространенности опухолевого процесса. Авторы отмечают, что свободные микрохирургические лоскуты могут рассматриваться как «золотой стандарт», однако их использование ограничено дороговизной оборудования и необходимостью подготовки специалистов, особенно в развивающихся странах [46].

Микрохирургическая реконструкция имеет свои преимущества, но ее применение неоправданно у пациентов с агрессивным течением местно-распространенного опухолевого процесса, коморбидным состоянием, опухолевой интоксикацией и кахексией. К тому же реконструктивный этап операции аналогичен резекционному этапу по длительности и травматичности.

### Заключение

Регионарные и перемещенные лоскуты предпочтительно использовать при реконструкции слизистой оболочки полости рта у онкологических больных с коморбидной патологией. Данные лоскуты также широко применяются у пациентов, перенесших ЛТ. Микрохирургическая аутотрансплантация является наиболее сложным и травматичным способом реконструкции полости рта. Этот метод эффективен у пациентов без коморбидной патологии при ограниченном опухолевом процессе. Для персонализированного выбора оптимальной методики реконструкции органов полости рта необходим широкий спектр пластического материала, включающий перемещенные и микрохирургические лоскуты.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 239 с. The state of oncological care for the population of Russia in 2022. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2022. 239 p. (In Russ.).
2. Злокачественные новообразования полости рта. Клинические рекомендации. 2022. Доступно по: [https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/12/kr-polost-rt\\_23.12.docx](https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/12/kr-polost-rt_23.12.docx).
3. Мalignant neoplasms of the oral cavity. Clinical recommendations. 2022. (In Russ.). Available at: [https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/12/kr-polost-rt\\_23.12.docx](https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/12/kr-polost-rt_23.12.docx).
3. Чиссов В.И., Решетов И.В., Кравцов С.А. и др. 1000 операций микрохирургической аутотрансплантации органов и тканей в онкологии. Российский онкологический журнал 2009;1:4–14. Chissov V.I., Reshetov I.V., Kravtsov S.A. et al. 1000 operations of microsurgical autotransplantation of organs and tissues in oncology. Rossijskiy onkologicheskij zhurnal = Russian Journal of Oncology 2009;1:4–14. (In Russ.).

4. Практические рекомендации по лечению злокачественных опухолей Российского общества клинической онкологии. Доступно по: <https://www.rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2022/>. Practical recommendations for the treatment of malignant tumors of the Russian Society of Clinical Oncology. (In Russ.). Available at: <https://www.rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2022/>.
5. Болотина Л.В., Владимирова Л.Ю., Денгына Н.В. и др. Практические рекомендации по лечению злокачественных опухолей головы и шеи. Злокачественные опухоли 2020;10(3s2–1):93–108. Bolotina L.V., Vladimirova L.Yu., Dengina N.V. et al. Practical recommendations for the treatment of malignant tumors of the head and neck. Zlokachestvennye opukholi = Malignant Tumors 2020;10(3s2–1):93–108. (In Russ.).
6. Osazuwa-Peters N., Simpson M.C., Zhao L. et al. Suicide risk among head and neck cancer survivors. *Cancer* 2018;124(20):4072–9. DOI: 10.1002/cncr.31675
7. Kravtsov S., Ilina M., Galkin V. et al. The choice of oral cavity reconstruction method in patients with advanced orofacial squamous cell carcinoma. In: 16<sup>th</sup> Annual meeting of the Korean Society of Medical Oncology 2023 International Conference – Grand Walkerhill Seoul, Korea, 2023. P. 564. Available at: <https://www.sciencedirect.com/journal/esmo-open/vol/8/issue/1/suppl/S6>.
8. Сашенков С.Л., Тишевская Н.В., Головнева Е.С. и др. Физиология органов челюстно-лицевой области: учеб. пособие. Челябинск: Тета, 2023. 96 с. Sashenkov S.L., Tishevskaya N.V., Golovneva E.S. et al. Physiology of the maxillofacial organs: textbook. Chelyabinsk: Teta, 2023. 96 p. (In Russ.).
9. Strauch B., Vasconez L., Herman C.K. et al. Grabb's encyclopedia of flaps: head and neck. 4<sup>th</sup> edn. Baltimore, USA: Lippincott Williams and Wilkins, 2015. 1676 p.
10. Erba P., Orgill D.P. Discussion. The new reconstructive ladder: modifications to the traditional model. *Plast Reconstr Surg* 2011;127(1):213–4. DOI: 10.1097/PRS.0b013e318201271c
11. Neligan P.C., Wei F.-C. Microsurgical reconstruction of the head and neck. QMP: St. Louis, 2010. Pp. 591–613.
12. Song R., Gao Y. The forearm flap. *Clin Plast Surg* 1982;9(1):21–6.
13. Gender E.M. Reconstruction of the Head and Neck. New York: Thieme, 2012. Pp. 1–26.
14. Uglesić V., Virag M. Musculomucosal nasolabial island flaps for floor of mouth reconstruction. *Br J Plast Surg* 1995;48(1):8–10. DOI: 10.1016/0007-1226(95)90022-5
15. Massarelli O., Gobbi R., Biglio A. et al. Facial artery myomucosal free flap for cheek mucosa reconstruction: a case report. *Microsurgery* 2013;33(5):401–5. DOI: 10.1002/micr.22113
16. Саприна О.А., Батев А.Ф., Оганян Е.Р. и др. Использование слизисто-мышечного лоскута на лицевой артерии в реконструктивной хирургии у пациентов со злокачественными опухолями полости рта. Сибирский онкологический журнал 2022;21(2):88–95. DOI: 10.21294/1814-4861-2022-21-2-88-95 Saprina O.A., Batsev A.F., Oganyan E.R. et al. The use of a mucomuscular flap on the facial artery in reconstructive surgery in patients with malignant tumors of the oral cavity. *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal = Siberian Journal of Oncology* 2022; 21(2):88–95. (In Russ.). DOI: 10.21294/1814-4861-2022-21-2-88-95
17. O'Leary P., Bundgaard T. Good results in patients with defects after intraoral tumour excision using facial artery musculo-mucosal flap. *Dan Med Bull* 2011;58(5):A4264.
18. Massarelli O., Baj A., Gobbi R. et al. Cheek mucosa: a versatile donor site of myomucosal flaps. Technical and functional considerations. *Head Neck* 2013;35(1):109–17. DOI: 10.1002/hed.22933
19. Dieffenbach J.F. Surgical observations on restoration of the nose. London: S. Highley, 1833.
20. Cohen I.K., Edgerton M.T. Transbuccal flaps for reconstruction of the floor of the mouth. *Plast Reconstr Surg* 1971;48(1):8–1. DOI: 10.1097/00006534-197107000-00003
21. McGregor I.A. Reconstruction following excision of intraoral and mandibular tumors. In: *Reconstructive plastic surgery*. Ed. by J.M. Converse. Philadelphia: W.B. Saunders Co, 1977. 2683 p.
22. Mebeed A.H., Hussein H.A., Saber T.Kh. Critical appraisal of nasolabial flap for reconstruction of oral cavity defects in cancer patients. *J Egypt Natl Canc Inst* 2009;21(1):33–42.
23. El-Marakby H.H., Fouad F.A., Ali A.H. One stage reconstruction of the floor of the mouth with a subcutaneous pedicled nasolabial flap. *J Egypt Natl Canc Inst* 2012;24(2):71–6. DOI: 10.1016/j.jnci.2012.02.002
24. Singh S., Singh R.K., Pandey M. Nasolabial flap reconstruction in oral cancer. *World J Surg Oncol* 2012;10:227. DOI: 10.1186/1477-7819-10-227
25. Karanjai S., Barman D., Sengupta A. The islanded nasolabial flap for tongue reconstruction – experience in our institute. *Ann Med Sci Res* 2023;2(1):26–9. DOI: 10.4103/amr.amr\_59\_22
26. Рагимов Ч.Р., Ахундов А.А., Фарзалиев И.М. и др. Реконструкция полнослойных дефектов щечной области, возникших после удаления опухолей с применением модифицированной методики взятия субментального лоскута. Опухоли головы и шеи 2018;8(2):27–33. DOI: 10.17650/2222-1468-2018-8-2-27-33 Ragimov Ch.R., Akhundov A.A., Farzaliev I.M. et al. Reconstruction of full-thickness cheek defects formed after tumor removal using a modified technique for submental flap dissection. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2018;8(2):27–33. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2018-8-2-27-33
27. Chow T.L., Chan T.T., Chow T.K. et al. Reconstruction with submental flap for aggressive orofacial cancer. *Plast Reconstr Surg* 2007;120(2):431–6. DOI: 10.1097/01.prs.0000267343.10982.dc
28. Sebastian P., Thomas S., Varghese B.T. et al. The submental island flap for reconstruction of defects in oral cancer patients. *Oral Oncol* 2008;44(11):1014–8. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2008.02.013
29. Uppin S.B., Ahmad Q.G., Yadav P. et al. Use of the submental island flap in orofacial reconstruction – a review of 20 cases. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2009;62(4):514–9. DOI: 10.1016/j.bjps.2007.11.023
30. Бердыкльчев М.Т., Задеренко И.А., Кропотов М.А. и др. Влияние лучевой терапии на успешность применения субментального лоскута при реконструкции дефектов полости рта. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия 2022;5(3):63–9. Berdyklychev M.T., Zaderenko I.A., Kropotov M.A. et al. Effect of radiation therapy on the success of using a submental flap in reconstructing oral cavity defects. *Onkologicheskij zhurnal: luchevaya diagnostika, luchevaya terapiya = Oncology Journal: Radiation Diagnostics, Radiation Therapy* 2022;5(3):63–9. (In Russ.).
31. Abouchadi A., Capon-Degardin N., Patenotre P. et al. The submental flap in facial reconstruction: advantages and limitations. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65(5):863–9. DOI: 10.1016/j.joms.2006.05.063
32. Ayman A.A., Sakkary M.A., Khalil A.A. et al. The submental flap for oral cavity reconstruction: extended indication and technical refinements. *Head Neck Oncol* 2011;3:51. DOI: 10.1186/1758-3284-3-51
33. Саприна О.А., Кропотов М.А., Ломая М.В. Применение подбородочного лоскута в замещении дефектов у больших со злокачественными опухолями слизистой оболочки полости рта. Сибирский онкологический журнал 2016;15(2):56–62. Saprina O.A., Kropotov M.A., Lomaya M.V. Application of the submental flap for repair of oral defects in patients with oral cancer. *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal = Siberian Journal of Oncology* 2016;15(2):56–62. (In Russ.).
34. Карпенко А.В., Сибгатуллин Р.Р., Бойко А.А. и др. Функциональные результаты применения подподъязычного кожно-мышечного лоскута для пластики онкологических дефектов ротовой полости. Злокачественные опухоли 2016;17(1):36–43. DOI: 10.18027/2224-5057-2016-1-36-43

- Karpenko A.V., Sibgatullin R.R., Boyko A.A. et al. The infrahyoid musculocutaneous flap for the oral cavity reconstruction. *Zlokachestvennye opukholi = Malignant Tumours* 2016;17(1):36–43. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2016-1-36-43
35. Varma H., Yeshwanth R., Prakash B.V. et al. Infrahyoid myofasciocutaneous flap for reconstruction of tongue defects: our experience and perspective. *Indian J Surg Oncol* 2019;10(3):472–5. DOI: 10.1007/s13193-019-00917-6
36. Pallua N., Machens H.G., Rennekampff O. et al. The fasciocutaneous supraclavicular artery island flap for releasing postburn mentosternal contractures. *Plast Reconstr Surg* 1997;99(7):1878–84. DOI: 10.1097/00006534-199706000-00011
37. Sandu K., Monnier P., Pasche P. Supraclavicular flap in head and neck reconstruction: experience in 50 consecutive patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2012;269(4):1261–7. DOI: 10.1007/s00405-011-1754-0
38. Granzow J.W., Suliman A., Roostaiean J. et al. The supraclavicular artery island flap (SCAIF) for head and neck reconstruction: surgical technique and refinements. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2013;148(6):933–40. DOI: 10.1177/0194599813484288
39. Kokot N., Mazhar K., Reder L.S. et al. The supraclavicular artery island flap in head and neck reconstruction: applications and limitations. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2013;139(11):1247–55. DOI: 10.1001/jamaoto.2013.5057
40. Chiu E.S., Liu P.H., Friedlander P.L. Supraclavicular artery island flap for head and neck oncologic reconstruction: indications, complications, and outcomes. *Plast Reconstr Surg* 2009;124(1):115–23. DOI: 10.1097/PRS.0b013e3181aa0e5d
41. Sharma V., Pandey S., Gandhi A.K. et al. Island nasolabial flap for tongue reconstruction: locoregional flap of choice and an alternative to free flap for tongue cancer. *Indian J Surg Oncol* 2021;12(1):94–9. DOI: 10.1007/s13193-020-01214-3
42. Wei F.-C., Mardini S. *Flaps and reconstructive surgery*. Elsevier Science, 2017. Pp. 387–395.
43. Саприна О.А., Азизян Р.И., Ломая М.В. Надключичный лоскут в реконструкции дефектов головы и шеи (обзор литературы). *Опухоли головы и шеи* 2017;7(1):46–9. DOI: 10.17650/2222-1468-2017-7-1-46-49
- Saprina O.A., Azizyan R.I., Lomaya M.V. Supraclavicular flap in the reconstruction of defects of the head and neck (literature review). *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2017; 7(1):46–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2017-7-1-46-49
44. Ariyan S. The pectoralis major myocutaneous flap: a versatile flap for reconstruction in head and neck. *Plast Reconstr Surg* 1979;63(1):73–81. DOI: 10.1097/00006534-197901000-00012
45. Aničin A., Šifrer R., Strojjan P. Pectoralis major myocutaneous flap in primary and salvage head and neck cancer surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 2015;73(10):2057–64. DOI: 10.1016/j.joms.2015.05.016
46. Zhang X., Li M.-J., Fang Q.-G. et al. A comparison between the pectoralis major myocutaneous flap and the free anterolateral thigh perforator flap for reconstruction in head and neck cancer patients. *J Craniofac Surg* 2014;25(3):868–71. DOI: 10.1097/scs.0000000000000443

**Вклад авторов**

М.А. Ильина: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи, подготовка иллюстраций;

С.А. Кравцов: анализ полученных данных, написание текста статьи.

**Authors' contributions**

M.A. Ilina: review of publications on the topic of the article, article writing, preparation of illustrations;

S.A. Kravtsov: analysis of the data obtained, article writing.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

М.А. Ильина / M.A. Ilina: <https://orcid.org/0000-0002-0533-5673>

С.А. Кравцов / S.A. Kravtsov: <https://orcid.org/0000-0002-0681-8976>

**Конфликт авторов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

**Финансирование.** Работа проведена без спонсорской поддержки.

**Funding.** The work was performed without external funding.

**Статья поступила:** 16.06.2024. **Принята к публикации:** 22.07.2024. **Опубликована онлайн:** 06.11.2024.

**Article submitted:** 16.06.2024. **Accepted for publication:** 22.07.2024. **Published online:** 06.11.2024.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-3-77-82>

# Клинический случай лечения злокачественной хемодектомы с протезированием сонной артерии

Д.Р. Ибрагимов<sup>1,2</sup>, Д.В. Юлдашев<sup>2</sup>, Т.М. Мурасов<sup>2</sup>, С.С. Казбулатов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 450008 Уфа, ул. Ленина, 3;

<sup>2</sup>ГБУЗ РБ «Городская клиническая больница №21»; Россия, 450071 Уфа, Лесной пр-д, 3

**Контакты:** Денис Радикович Ибрагимов [ezikkk@icloud.com](mailto:ezikkk@icloud.com)

Одним из редких нейроэндокринных сосудистых новообразований является хемодектома, которая встречается в 0,5 % случаев опухолей головы и шеи. Методом выбора при лечении данного заболевания служит открытое хирургическое вмешательство. Число осложнений после такой операции остается высоким. Редкость хемодектомы обуславливает необходимость индивидуального подхода к каждому пациенту с данной патологией.

В статье представлен клинический случай успешного лечения злокачественной хемодектомы. После открытого хирургического вмешательства необходим контроль отдаленных результатов с целью исключения развития злокачественного процесса и рецидива заболевания.

**Ключевые слова:** каротидная хемодектома, каротидный гломус, параганглиома

**Для цитирования:** Ибрагимов Д.Р., Юлдашев Д.В., Мурасов Т.М., Казбулатов С.С. Клинический случай лечения злокачественной хемодектомы с протезированием сонной артерии. Опухоли головы и шеи 2024;14(3):77–82.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-3-77-82>

## Clinical case of malignant paraganglioma treatment involving carotid artery replacement with a prosthesis

D.R. Ibragimov<sup>1,2</sup>, D.V. Yuldashev<sup>2</sup>, T.M. Murasov<sup>2</sup>, S.S. Kazbulatov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia; 3 Lenina St., Ufa 450008, Russia;

<sup>2</sup>City Clinical Hospital No. 21; 3 Lesnoy Proezd, Ufa 450071, Russia

**Contacts:** Denis Radikovich Ibragimov [ezikkk@icloud.com](mailto:ezikkk@icloud.com)

One of the rare neuroendocrine vascular neoplasms is paraganglioma. This tumor is diagnosed in 0.5 % of all cases of head and neck tumors. The treatment of choice for paraganglioma is open surgical intervention. The number of complications after this surgery remains high. The rarity of paraganglioma dictates the necessity of personalized approach to each patient with this pathology.

The article presents a clinical case of successful treatment of malignant paraganglioma. After open surgical intervention, control of the long-term results is necessary to prevent development of malignant process and disease recurrence.

**Keywords:** carotid chemodectoma, carotid glomus, paraganglioma

**For citation:** Ibragimov D.R., Yuldashev D.V., Murasov T.M., Kazbulatov S.S. Clinical case of malignant paraganglioma treatment involving carotid artery replacement with a prosthesis. *Opukholi golovy i shei* = Head and Neck Tumors 2024;14(3):77–82. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-3-77-82>

### Введение

Хемодектома, или параганглиома, — это редкая нейроэндокринная сосудистая опухоль, развитие которой происходит из параганглионарных клеток. Она встречается в 1–2 случаях на 100 тыс. населения [1].

В связи с этим частота установления ошибочного диагноза при первичном осмотре составляет до 90 % случаев, что обусловлено недостаточными знаниями практикующих врачей [2, 3]. По данным литературы, хемодектома составляет 0,5 % всех видов опухолей головы и шеи [4].

Чаще всего первоисточником развития данного новообразования является место бифуркации сонной артерии, в связи с чем хемодектому иногда называют опухолью каротидного тельца. Она может развиваться в областях луковицы яремной вены, блуждающего нерва и слизистой оболочки среднего уха. Впервые хемодектому в 1891 г. описал F. Marshand. Первая успешная операция по удалению этой опухоли с сохранением внутренней сонной артерии выполнена в 1903 г. в США С. Scudder [5].

В связи с редкой встречаемостью хемодектомы в литературе публикаций по этой теме мало, в основном имеются единичные описания клинических случаев. По этой причине даже сообщения о небольшом числе наблюдений имеют большое значение для совершенствования тактики лечения пациентов с хемодектомой. По гендерной характеристике значимой разницы во встречаемости хемодектом нет [6]. В 5–20 % случаев выявляют двустороннюю локализацию этой опухоли. Рост хемодектомы, как правило, медленный, время удвоения ее размеров, по данным литературы, составляет 4,2 года.

Выделяют каротидные и вагальные хемодектомы [7]. Каротидные опухоли развивается из тканей гломуса в области бифуркации сонной артерии, а вагальные — из ганглия блуждающего нерва. Вагальные хемодектомы чаще имеют больший размер, чем каротидные, однако каротидные опухоли встречаются в 3,5 раза чаще, чем вагальные. В основном хемодектомы являются доброкачественными, местно-агрессивными и инфильтративными новообразованиями [8]. Доброкачественные опухоли чаще встречаются в возрасте 40–70 лет, в то время как злокачественные — в возрасте 20–40 лет [9].

Клиническая симптоматика хемодектом зависит от сдавления опухолью черепных нервов и сосудов и/или ее прорастания в них. Чаще всего у пациентов отмечаются локальное уплотнение, боли и шум в ушах, потеря слуха, дисфагия, слабость лицевых мышц, парез голосовых связок. Реже может быть зафиксирована биохимическая активность, которая наблюдается при феохромоцитоме [10].

При осмотре: хемодектома располагается в области сонного треугольника, пальпаторно — плотноэластической консистенции, относительно легко смещается в горизонтальном и с трудом — в кранио-каудальном направлении (синдром Фонтена) [11]. Аускультативно в проекции опухоли иногда определяется систолический шум.

Существуют 2 классификации хемодектом: Л.А. Атанасяна и W. Shamblin. В настоящее время наиболее часто применяется классификация W. Shamblin в модификации К. Luna-Ortiz.

В тактике ведения пациентов с хемодектомой применяют 3 основных подхода: хирургическую резекцию,

лучевую терапию и динамическое наблюдение с периодической оценкой роста опухоли. По данным литературы, предпочтение отдается активному хирургическому подходу [12]. Из-за плотного контакта хемодектомы со стенкой сонной артерии, как правило, приходится выполнять резекцию сонной артерии с ее протезированием. Прогноз у пациентов, которым проведено такое хирургическое вмешательство, может варьировать: для доброкачественной хемодектомы характерны высокие показатели выживаемости, при наличии метастазов 5-летняя выживаемость составляет около 11,8 % [13].

Ниже представлен клинический случай успешного лечения злокачественной хемодектомы.

### Клиническое наблюдение

*Пациент М., 46 лет, поступил в кардиохирургическое отделение городской клинической больницы № 21 (г. Уфа) в августе 2023 г. с диагнозом «хемодектома правого каротидного синуса IV типа по классификации Л.А. Атанасяна». Больной предъявлял жалобы на опухолевидное округлое образование в правой поднижнечелюстной области.*

*Анамнез заболевания: пациент считает себя больным в течение 3 мес. В июле 2023 г. он заметил опухолевидное образование и обратился к хирургу поликлиники. При осмотре в правой половине шеи выявлено новообразование размерами 5 × 5 см плотной консистенции, умеренной подвижности, безболезненное. С предварительным диагнозом «боковая киста шеи» пациент направлен на консультацию к челюстно-лицевому хирургу. Амбулаторно выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) шеи, в ходе которой выявлены признаки новообразования правого сонного пространства шеи (каротидная параганглиома? гемангиома?). Пациент получил консультацию сосудистого хирурга. Рекомендовано проведение хирургического лечения в плановом порядке.*

*По данным электрокардиографии ритм синусовый, регулярный, частота сердечных сокращений 78 уд./мин, электрическая ось сердца не отклонена.*

*По данным рентгенологического исследования грудной клетки легочные поля прозрачны, корни структурны, диафрагма расположена обычно, подвижна, синусы свободны, лимфатические узлы не увеличены.*

*В ходе магнитно-резонансной ангиографии шеи выявлены признаки образования правого сонного пространства шеи (каротидная параганглиома? гемангиома?). По описанию визуализировалось мягкотканное инкапсулированное новообразование размерами 4 × 3 см, локализующееся в правой половине шеи (рис. 1). Опухоль определялась в месте бифуркации общей сонной артерии и оттесняла наружную и внутреннюю сонные артерии.*

*Status localis: пульсация брахиоцефальных артерий сохранена; пульсация лучевых артерий симметрична, удовлетворительного наполнения и напряжения; сознание ясное, команды выполняет, в пространстве и времени*

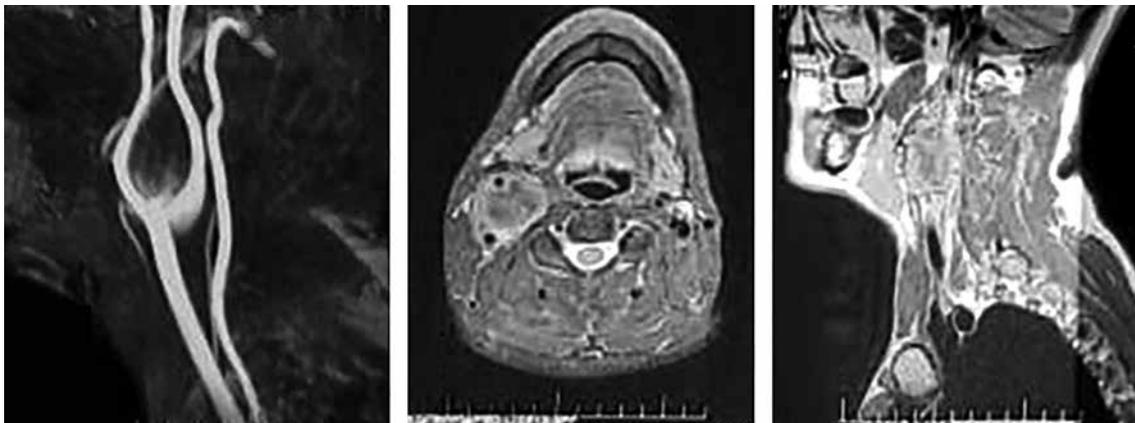


Рис. 1. Магнитно-резонансная ангиография шеи пациента М.

Fig. 1. Magnetic resonance angiography of the neck of patient M.

ориентирован; дизартрии и дисфагии нет; лицо симметричное, язык расположен по центру; мышечная сила верхних и нижних конечностей удовлетворительная, симметричная; кожная чувствительность сохранена, симметрична с обеих сторон; в позе Ромберга устойчив; пальценосовую пробу выполняет с обеих сторон; аускультативно в проекции магистральных артерий патологические шумы не выслушиваются; в правом каротидном треугольнике определяется объемное пульсирующее образование размерами  $5 \times 3$  см, безболезненное, не спаянное с окружающими тканями.

Полученные данные дали возможность полностью верифицировать патологию и установить диагноз: хемодектома правого каротидного синуса IV типа по классификации Л.А. Атанасяна (рис. 2). Все манипуляции проводились в рамках рутинной клинической практики — после подписания пациентом стандартного информированного согласия.

Выполнена операция в объеме иссечения хемодектомы правого каротидного гломуса с протезированием внутренней сонной артерии синтетическим протезом (A16.30.073) (рис. 3). Начальная оксигенация головного мозга — до 89 % справа. Под эндотрахеальным наркозом доступом по переднему краю кивательной мышцы справа выделена общая (ОСА), внутренняя (ВСА) и наружная (НСА) сонные артерии выше и ниже опухолевидного образования. Опухоль размерами  $70 \times 50$  мм расположена в области гломуса, с прорастанием в ВСА и НСА. С учетом состояния артерий, распространенности опухоли, а также инвазивного характера ее роста принято решение о выполнении резекции ствола сонной артерии в блоке с опухолевидным конгломератом. Проведены внутривенное введение гепарина (5000 ед.) и медикаментозная гипертензия до 160 мм рт. ст. Выполнена резекция данного участка опухоли вместе с ВСА, НСА и ОСА; НСА перевязана. Проведены протезирование ВСА вязанным протезом «конец в конец» с ОСА, запуск кровотока; время окклюзии составило 28 мин. Минимальная оксигенация головного мозга интраоперационно — до 72 %.

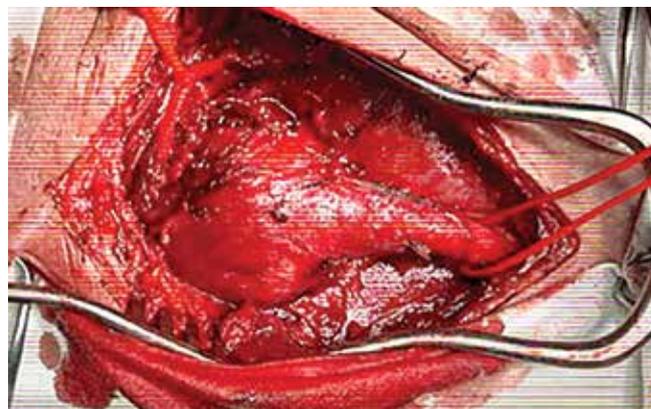


Рис. 2. Хемодектома правого каротидного синуса. Интраоперационная картина

Fig. 2. Paraganglioma of the right carotid sinus. Intraoperative picture



Рис. 3. Протезирование сонной артерии после резекции опухоли

Fig. 3. Replacement of the carotid artery with a prosthesis after tumor resection

Макропрепарат отправлен на патогистологическое исследование (рис. 4). По его данным обнаружен фрагмент опухоли овальной формы размерами  $4,5 \times 3 \times 3$  см серо-бурого цвета в тонкой капсуле, плотноэластический, на разрезе белесовато-серого цвета с мелкоточечными кровоизлияниями.

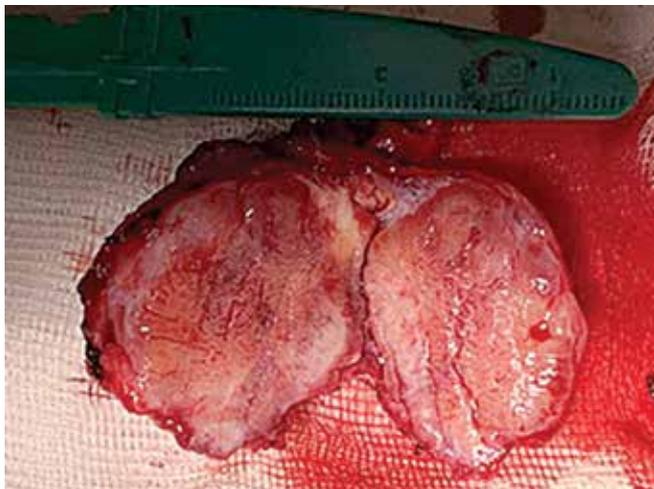


Рис. 4. Удаленная опухоль. Макропрепарат опухоли

Fig. 4. Resected tumor. Gross specimen

Послеоперационный период протекал без осложнений; во время госпитализации проведено динамическое наблюдение. Неврологический статус — без отрицательной динамики.

По данным патогистологического исследования во фрагментах опухоли стенка артерии эластического типа с неравномерными утолщениями эндотелия, в фиброзной гиалинизированной строме отмечаются солидные разрастания светлых пенистых клеток с полиморфными ядрами и гиперхроматозом, наличием симпластов и гигантских клеток, очаговая лимфоцитарная инфильтрация капсулы и диффузная нейтрофильная лейкоцитарная инфильтрация окружающей жировой клетчатки, распространенные поверхностные кровоизлияния. Гистологическая картина соответствует зрелой нехромоаффинной хемодектоме (параганглиоме) каротидного гломуса шеи альвеолярного типа с нагноением окружающих мягких тканей.

С учетом полученных данных пациент находится под нашим наблюдением и наблюдением онколога для решения вопроса о проведении лучевой терапии. После выписки больной подучил консультацию онколога поликлиники.

В конце августа 2023 г. выполнена фибробронхоскопия. Заключение: парез гортани справа, атрофический эндобронхит. Признаков сдавления трахеобронхиального дерева не выявлено. В конце августа 2023 г. также проведена компьютерная томография (КТ) шеи. Заключение: состояние после иссечения хемодектомы правого каротидного гломуса с протезированием внутренней сонной артерии синтетическим протезом (03.08.2023). Инфильтрация и тяжесть в ложе удаленного образования. Очагов патологического накопления в органах шеи не выявлено. Наблюдаются КТ-признаки флотирующего тромба в правой внутренней яремной вене. Пациенту назначена двойная дезагрегантная терапия (клопидогрел в дозе

75 мг по 1 таблетке в сут и ацетилсалициловая кислота в дозе 100 мг по 1 таблетке в сут).

Выполнен пересмотр препаратов гистологии. Заключение: иммунофенотип злокачественной параганглиомы.

Пациент амбулаторно получил консультацию радиолога. С учетом результатов гистологического исследования установлен диагноз: С49.0. Злокачественное новообразование соединительной и мягких тканей головы, лица и шеи. Злокачественная параганглиома шеи справа. Проведена телемедицинская консультация.

Пациент поставлен на учет онколога, находится под динамическим наблюдением у сосудистого хирурга. Через 3 мес после операции из жалоб отмечаются только сохраняющиеся осиплость голоса и онемение в области нижней челюсти справа.

*Status praesens:* состояние пациента относительно удовлетворительное (оценка по шкале Восточной кооперативной онкологической группы (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) 0 баллов), сознание ясное, положение активное; кожа и видимые слизистые физиологической окраски и влажности, тургор снижен; грудная клетка не деформирована, при пальпации отмечается безболезненность; периферические лимфатические узлы, доступные пальпации, не увеличены, безболезненны; дыхание жесткое, проводится во все отделы, единичные сухие хрипы; частота дыхательных движений 16 уд./мин; тоны сердца ритмичные, приглушены; артериальное давление 130/80 мм рт. ст.; частота сердечных сокращений и пульс 72 уд./мин; язык влажный, чистый; живот мягкий, безболезненный; симптомов раздражения брюшины нет; симптом поколачивания с обеих сторон отсутствует; отеков нет; физиологические отправления не нарушены.

*Status localis:* чувство онемения в области нижней челюсти справа; послеоперационный рубец — без особенностей.

Пациент отмечает положительный результат хирургического лечения. Продолжает динамическое наблюдение у онколога и сосудистого хирурга.

## Обсуждение

Хемодектома — редкое заболевание. Частота его встречаемости составляет 1–2 случая на 100 тыс. населения. При физикальном осмотре пациента невозможно установить топографо-анатомическую взаимосвязь сонных артерий и хемодектом. Для планирования тактики ведения больных с подозрением на наличие данной патологии требуется комплекс обследований, который должен включать ультразвуковое исследование мягких тканей шеи и сосудов, КТ-ангиографию сосудов шеи, МРТ шеи, позитронную эмиссионную томографию, совмещенную с КТ, и бронхоскопию.

Основным методом лечения хемодектомы является радикальное удаление опухоли с большой вероятностью протезирования сонных артерий. Подобные операции чреватые развитием ряда серьезных осложнений,

связанных с повреждением артерий и нарушением мозгового кровообращения. Особенно часто нежелательные явления возникают при муфтообразном разрастании опухоли вокруг сонных артерий. По данным некоторых авторов, только у 40 % больных новообразования были удалены без протезирования кровеносных сосудов [14]. Результаты исследования Г.В. Фалилеева и соавт. показали, что у 32 из 82 пациентов операции включали резекцию магистральных сосудов шеи в связи с их интимным окутыванием опухолью или травмированием сосудов во время выделения опухоли [15]. Согласно мировым и отечественным статистическим данным параангиомы шеи у женщин встречаются в 2 раза чаще, чем у мужчин. Одна из морфологических особенностей хемодектом шеи — медленный рост опухоли. Ее средняя скорость составляет 0,83 мм в год, за это время новообразование успевает хорошо васкуляризоваться [16, 17]. В редких случаях хемодектомы имеют агрессивное течение. Злокачественная форма этих опухолей встречается в 4–5 % случаях, метастатический процесс развивается редко [18, 19].

В представленном клиническом случае пациент отметил увеличение размеров опухоли более чем в 2 раза всего за 2 мес. Такой бурный рост новообразования предположительно обусловлен злокачественностью процесса, подтвержденной данными гистологического исследования. В ходе хирургического вмешательства установлено, что опухоль имеет классическое расположение — в области бифуркации сонных артерий. Такая локализация характерна для хемодектом IV типа по классификации Л.А. Атанасяна и встречается в 40 % случаев.

Радикальное удаление опухоли потребовало выполнения протезирования сонных артерий в связи

с муфтообразным ростом хемодектомы. Рецидивы заболевания при таком хирургическом вмешательстве развиваются в 8,5 % случаев, при паллиативном лечении их доля составляет до 60 %. Возможность радикального удаления опухоли зависит от ее размеров и вовлеченности в патологический процесс сонных артерий.

Осложнениями хирургического лечения хемодектом являются парезы и параличи периферических нервов (до 65 % случаев), острое нарушение мозгового кровообращения (7 % случаев) и профузные кровотечения (до 3 % случаев) [20]. В редких случаях во время удаления опухоли может возникнуть полный отрыв ВСА [21]. Важность установления верного предварительного диагноза при хирургическом лечении хемодектомы также отмечена в работах наших коллег из клиники Башкирского государственного медицинского университета. Авторы описали клинический случай лечения пациентки с предположительным диагнозом «опухоль легкого» в отделении торакальной хирургии. Хемодектома была обнаружена в ходе торакотомии. Летальный исход наступил вследствие профузного кровотечения во время попытки удаления опухоли.

### Заключение

Каротидная хемодектома является редко встречающейся патологией, которая с клинической точки зрения не имеет специфичных симптомов. В связи с высоким риском развития осложнений, связанных с повреждением магистральных артерий, хирургическое лечение данной патологии в области сонных артерий должно проводиться при непосредственном участии сосудистого хирурга. Основным методом лечения хемодектом является их радикальное удаление.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Абдулгасанов Р.А., Газимагомедов З.И. Современные принципы диагностики и лечения параангиом (хемодектом) шеи. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний 2016;1:71–7. Abdulgasanov R.A., Gazimagomedov Z.I. Modern principles of diagnosis and treatment of paragangliomas (chemodectomy) of the neck. Kompleksnyye problemy serdechno-sosudistykh zabolevaniy = Complex Problems of Cardiovascular Diseases 2016;1:71–7. (In Russ.).
2. Дудицкая Т.К., Матякин Е.Г. Параангиомы шеи. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2004;15(3):25–9. Duditskaya T.K., Matyakin E.G. Paragangliomas of the neck. Vestnik RONTs im. N.N. Blokhina RAMN = Bulletin of the N.N. Blokhin Russian Research Center of the Russian Academy of Sciences 2004;15(3):25–9. (In Russ.).
3. Газимагомедов З.И. Параангиомы шеи. Креативная кардиология 2015;1:56–65. Gazimagomedov Z.I. Paragangliomas of the neck. Kreativnaya kardiologiya = Creative Cardiology 2015;1:56–65. (In Russ.).
4. López-Arcas J.M., Colmenero C.M., Martínez R. et al. Giant carotid chemodectoma treated with a combination of surgery and CyberKnife radiotherapy: a case report and review of the literature. J Med Case Rep 2022;16(1):92. DOI: 10.1186/s13256-021-03237-y
5. Михайлов И.П., Кунгурцев Е.В., Нефедова Г.А. и др. Хирургическое лечение больной с опухолью каротидного гломуса. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия 2018;11(3):70–4. DOI: 10.17116/kardio201811370
6. Михайлов И.П., Кунгурцев Е.В., Нефедова Г.А. et al. Surgical treatment of patient with carotid body tumor. Kardiologiya i serdecno-sosudistaya khirurgiya = Cardiology and Cardiovascular Surgery 2018;11(3):70–4. (In Russ.). DOI: 10.17116/kardio201811370
7. Гужин В.Э., Черепанов А.В., Джафаров В.М. Хирургическое лечение параангиом шеи. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова 2018;(3):70–5. DOI: 10.17116/hirurgia2018370-75
8. Гужин В.Э., Черепанов А.В., Джафаров В.М. Surgical treatment of cervical paragangliomas. Khirurgiya. Zhurnal

- im. N.I. Pirogova = Surgery. The magazine named after N.I. Pirogov 2018;(3):70–5. (In Russ.). DOI: 10.17116/hirurgia2018370-75
7. Матякин Е.Г., Дан В.Н., Шубин А.А. и др. Параганглиомы шеи (хемодектомы). М.: Вердана, 2005. Matyakin E.G., Dan V.N., Shubin A.A. et al. Paragangliomas of the neck (chemodectomas). Moscow: Verdana, 2005. (In Russ.).
  8. Dixon J.L., Atkins M.D., Bohannon W.T. et al. Surgical management of carotid body tumors: a 15-year single institution experience employing an interdisciplinary approach. Proc (Baylor Univ Med Cent) 2016;29(1):16–20. DOI: 10.1055/s-2008-1040406
  9. Obholzer R.J., Hornigold R., Connor S. et al. Classification and management of cervical paragangliomas. Ann R Coll Surg Engl 2011;93(8):596–602. DOI: 10.1308/147870811X13137608455172
  10. Chapman D.B., Lippert D., Geer C. et al. Clinical, histopathologic and radiographic indicators of malignancy in head and neck paragangliomas. Otol Head Neck Surg 2010;143(4):531–7. DOI: 10.1016/j.otohns.2010.05.031
  11. Darouassi Y., Alaoui M., Mliha Touati M. et al. Carotid body tumors: a case series and review of the literature. Ann Vasc Surg 2017;43:265–71. DOI: 10.1016/j.avsg.2017.03.167
  12. Фокин А.А., Дегтярев М.С., Борсук Д.А. Симультанное лечение каротидной параганглиомы и стеноза сонных артерий. Ангиология и сосудистая хирургия 2014;20(3):145–7. Fokin A.A., Degtyarev M.S., Borsuk D.A. Simultaneous treatment of carotid paraganglioma and stenosis of the carotid stenosis. Angiologiya i sosudistaya khirurgiya = Angiology and Vascular Surgery 2014;20(3):145–7. (In Russ.).
  13. Sandow L., Thawani R., Kim M.S. et al. Paraganglioma of the head and neck: a review. Endocr Pract 2023;29(2):141–7. DOI: 10.1016/j.eprac.2022.10.002
  14. Атанасян Л.А. Хемодектома. М.: Медицина, 1967. 92 с. Atanasyan L.A. Hemodektoma. Moscow: Meditsina, 1967. 92 p. (In Russ.).
  15. Фалилеев Г.В., Джумаев М.Г., Дудицкая Т.К. и др. Хемодектома шеи. Хирургия 1987;9:30–6. Falileev G.V., Dzhumaev M.G., Duditskaya T.K. et al. Neck hemodectomy. Khirurgiya = Surgery 1987;9:30–6. (In Russ.).
  16. Кушнир Г.М., Иошина Н.Н., Савчук Е.А. и др. Каротидная гемодектома: клинический случай с благоприятным исходом после резекции общей сонной артерии. Международный неврологический журнал 2012;5:72–5. Kushnir G.M., Ioshina N.N., Savchuk E.A. et al. Carotid chemodectomy: a clinical case with a favorable outcome after resection of the common carotid artery. Mezhdunarodnyy nevrologicheskiy zhurnal = International Journal of Neurology 2012;5:72–5. (In Russ.).
  17. Дружинин Д.С., Пизова Н.В. Каротидная хемодектома: дифференциальная диагностика по данным ультразвукового исследования. Опухоли головы и шеи 2012;1:46–50. DOI: 10.17650/2222-1468-2012-0-1-46-50 Druzhinin D.S., Pizova N.V. Carotid chemodectoma: differential diagnosis according to ultrasound data. Oukhohli golovy i shei = Head and Neck Tumors 2012;1:46–50. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2012-0-1-46-50
  18. Branham G.H., Gnepp D.R., O'McMenomey S. et al. Malignant paraganglioma – a case report and literature review. Otolaryngol Head Neck Surg 1989;101(1):99–103. DOI: 10.1177/019459988910100117
  19. Moskovic D.J., Smolarz J.R., Stanley D. et al. Malignant head and neck paragangliomas: is there an optimal treatment strategy? Head Neck Oncol 2010;2:23. DOI: 10.1186/1758-3284-2-23
  20. Шубин А.А. Ангиохирургические аспекты лечения хемодектомой шеи. М., 2003. 314 с. Shubin A.A. Angiosurgical aspects of neck hemodectomy treatment. Moscow, 2003. 314 p. (In Russ.).
  21. Дудицкая Т.К., Матякин Е.Г. Редкое осложнение при удалении хемодектомы шеи. Доступно по: <https://cyberleninka.ru/article/n/redkoe-oslozhnenie-pri-udaleni-hemodektomy-shei>. Duditskaya T.K., Matyakin E.G. A rare complication in the removal of a neck hemodectomy. (In Russ.). Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/redkoe-oslozhnenie-pri-udaleni-hemodektomy-shei>.

**Благодарность.** Авторы выражают свою благодарность учителю и наставнику, д.м.н., сосудистому хирургу Александру Ивановичу Шестакову за передачу бесценного профессионального опыта.

**Acknowledgment.** The authors express their gratitude to the teacher and mentor, MD, vascular surgeon Alexander Ivanovich Shestakov for passing on invaluable professional experience.

#### Вклад авторов

Д.Р. Ибрагимов, Т.М. Мурасов: написание текста статьи;

Д.В. Юлдашев: написание текста статьи, получение данных для анализа, анализ полученных данных;

С.С. Казбулатов: обзор публикаций по теме статьи.

#### Authors' contributions

D.R. Ibragimov, T.M. Murasov: article writing;

D.V. Yuldashev: article writing, obtaining data for analysis, analyzing the data obtained;

S.S. Kazbulatov: review of publications on the topic of the article.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

Д.Р. Ибрагимов / D.R. Ibragimov: <https://orcid.org/0000-0003-4487-8061>

Д.В. Юлдашев / D.V. Yuldashev: <https://orcid.org/0009-0002-1870-3858>

Т.М. Мурасов / T.M. Murasov: <https://orcid.org/0000-0002-1919-0997>

С.С. Казбулатов / S.S. Kazbulatov: <https://orcid.org/0009-0001-8628-8337>

**Конфликт авторов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

**Финансирование.** Работа проведена без спонсорской поддержки.

**Funding.** The work was performed without external funding.

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики.** Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

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

**Статья поступила:** 03.06.2024. **Принята к публикации:** 14.07.2024. **Опубликована онлайн:** 06.11.2024.

**Article submitted:** 03.06.2024. **Accepted for publication:** 14.07.2024. **Published online:** 06.11.2024.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-3-83-91>

# Влияние состояния полости рта на экспрессию биомаркеров слюны у пациентов с патологией слизистой оболочки полости рта

Е.В. Кочурова<sup>1</sup>, О.И. Панферова<sup>1</sup>, Е.О. Кудасова<sup>2</sup>, Е.В. Ижнина<sup>3</sup>, О.С. Гуйтер<sup>4</sup>, Д.В. Ермолин<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119048 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

<sup>2</sup>Университет «Синергия»; Россия, 125080 Москва, Ленинградский пр-кт, 80;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 350063 Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4;

<sup>4</sup>ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 390026 Рязань, ул. Высоковольтная, 9

**Контакты:** Екатерина Владимировна Кочурова [evkochurova@mail.ru](mailto:evkochurova@mail.ru)

**Введение.** Несмотря на визуальную доступность элементов опухолевого поражения слизистой оболочки полости рта, обращаемость пациентов с данной патологией к врачу невысока. Регенерация слизистой оболочки является длительным процессом и происходит в различные сроки в зависимости от локализации поражения. Бессимптомное течение опухолевого процесса приводит к тому, что он диагностируется на поздних стадиях.

**Цель** – разработка клинического и протеомного подходов к диагностике малигнизации слизистой оболочки полости рта на этапе поликлинического стоматологического приема.

**Клинические наблюдения.** Приведены примеры применения расширенного клинико-стоматологического и иммуноферментного мониторингов данных у пациентов с элементами опухолевого поражения слизистой оболочки полости рта, имеющего длительное течение.

**Заключение.** Применение расширенного протокола клинико-стоматологического обследования и иммуноферментного анализа ротовой жидкости у пациентов с элементами опухолевого поражения слизистой оболочки полости рта способствует раннему выявлению данной патологии.

**Ключевые слова:** ротовая жидкость, стоматологический статус, ранняя диагностика рака, рак, слизистая оболочка полости рта

**Для цитирования:** Кочурова Е.В., Панферова О.И., Кудасова Е.О. и др. Влияние состояния полости рта на экспрессию биомаркеров слюны у пациентов с патологией слизистой оболочки полости рта. Опухоли головы и шеи 2024;14(3): 83–91.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-3-83-91>

## The effect of oral cavity condition on expression of saliva biomarkers in patients with oral mucosa pathology

E. V. Kochurova<sup>1</sup>, O. I. Panferova<sup>1</sup>, E. O. Kudasova<sup>2</sup>, E. V. Izhnina<sup>3</sup>, O. S. Guyter<sup>4</sup>, D. V. Ermolin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; Bld. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119048, Russia;

<sup>2</sup>Synergy University; 80 Leningradsky Prospekt, 125080 Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Kuban State Medical University, Ministry of Health of Russia; 4 Mitrofana Sedina St., Krasnodar 350063, Russia;

<sup>4</sup>I.P. Pavlov Ryazan State Medical University, Ministry of Health of the Russia; 9 Vysokovoltnaya St., Ryazan 390026, Russia

**Contacts:** Ekaterina Vladimirovna Kochurova [evkochurova@mail.ru](mailto:evkochurova@mail.ru)

**Introduction.** Despite visual accessibility of the elements of tumor lesions in the oral mucosa, patients with this pathology rarely seek medical help. Regeneration of the mucosa is a long process taking varying time depending on the location of the lesions. Asymptomatic tumor process leads to its diagnosis at late stages.

**Aim.** To develop clinical and proteomic approach to diagnosis of malignancies of the oral mucosa at the stage of out-patient

dentist appointment.

**Clinical observations.** Examples of extended clinical, dental and immunoenzymatic monitoring in patients with elements of tumor lesions of the oral mucosa with long-term course are presented.

**Conclusion.** The use of extended clinical, dental and immunoenzymatic analysis of oral fluid in patients with elements of tumor lesions of the oral mucosa allows to diagnose this pathology early.

**Keywords:** oral fluid, dental status, early diagnosis, cancer, oral mucosa

**For citation:** Kochurova E.V., Panferova O.I., Kudasova E.O. et al. The effect of oral cavity condition on expression of saliva biomarkers in patients with oral mucosa pathology. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2024;14(3):83–91. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-3-83-91>

## Введение

Онкологическая настороженность врача-стоматолога очень важна в ранней диагностике новообразований слизистой оболочки полости рта (СОПР). Особенности опухолевого поражения данной локализации являются быстрый рост и бессимптомное течение процесса. Наиболее часто плоскоклеточный рак СОПР возникает на боковой поверхности языка, дне полости рта, в области щек и ретромолярной области [1–3].

Неинвазивным методом ранней диагностики плоскоклеточного рака СОПР является определение специфических маркеров ротовой жидкости [4]. Считается, что прямой контакт слюны с элементами опухолевого поражения наделяет ее свойствами потенциально чувствительного инструмента ранней диагностики злокачественных новообразований [5]. В настоящее время идентифицированы около 100 биомаркеров ротовой жидкости, в числе которых ДНК, РНК, матричная РНК, белковые маркеры, цитокины (интерлейкины (IL) 8, 1 $\beta$ , лиганд рецептора программируемой клеточной гибели 1 (PD–L1), фактор некроза опухоли  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )), дефензин 1, P53, Суфа-21-1, тканевой полипептид-специфический антиген, фосфатаза с двойной специфичностью, спермидин/спермин N1-ацетилтрансфераза, профилин, кофилин 1, трансферрин и многие другие [6].

Результаты ряда исследований демонстрируют, что уровень экспрессии протеиназ и их ингибиторов может указывать на наличие заболеваний пародонтального комплекса [7]. Несмотря на то, что диагностическая значимость вышеупомянутых биомаркеров не подтверждена, так или иначе это говорит об их значении в оценке стоматологического здоровья. Изменения метаболизма в зависимости от возраста, общесоматических заболеваний и других факторов коррелируют с уровнем секреции слюнных желез, угнетение функций которых выражается в снижении уровня экспрессии биомаркеров в ротовой жидкости [8, 9]. Результаты исследований демонстрируют также изменения уровня IL-1 $\beta$  в слюне при пародонтите [10, 11].

В свою очередь, клетки-медиаторы воспаления, которые активируются при заболеваниях пародонтального комплекса, способствуют разрушению структур-

ных элементов полости рта, тем самым активируют остеокласты, что в дальнейшем приводит к инвазии опухолевых клеток в окружающие ткани и возможной злокачественной трансформации. Результаты исследований показывают, что главный возбудитель пародонтита – *Porphyromonas gingivalis* – повреждает местные ткани пародонта. Его непрерывное воздействие на них обуславливает появление у эпителиальных клеток онкогенных свойств, что может быть потенциальным фактором риска развития рака СОПР [12, 13].

Таким образом, полиэтиологичность природы опухолевых поражений СОПР, их широкая распространенность и высокий риск малигнизации требуют разработки дополнительных критериев клинической оценки и неинвазивной ранней диагностики данной патологии.

## Материалы и методы

Проведен анализ уровней биомаркеров слюны у 172 пациентов с плоскоклеточным раком СОПР разной локализации. Условно больные разделены на основную группу, группы клинического сравнения и клинического контроля. В качестве биомаркеров использовались матриксные металлопротеиназы (ММП) 2, 8, 9 и их тканевые ингибиторы (ТИМП) 1 и 2. Забор слюны проводили в интервале не менее 2 ч между приемами пищи стандартным методом.

Для сравнительного анализа выбраны поражения языка, щеки, дна полости рта, альвеолярного отростка челюсти и рото- и гортаноглотки. Для оценки уровня стоматологического здоровья пациентов определяли основные гигиенические и пародонтальные индексы, а также общесоматический индекс по шкале Восточной кооперативной онкологической группы (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) ECOG Performance Status.

Ниже представлены клинические наблюдения, демонстрирующие использование иммуноферментного анализа уровня экспрессии ММП и их ингибиторов в слюне для неинвазивной ранней диагностики злокачественных опухолей СОПР. Данный способ применяется на всех этапах первичного приема пациентов.

**Клинический случай 1**

**Пациент К.**, 32 лет, обратился к стоматологу с целью профилактического осмотра и проведения профессиональной гигиены полости рта. Общесоматический индекс по шкале ECOG Performance Status – 0 баллов.

Конфигурация лица – без видимой асимметрии, кожный покров чистый. Регионарные лимфатические узлы не увеличены. Открывание рта свободное, безболезненное. Слизистая оболочка полости рта бледно-розового цвета, умеренно увлажнена. В ретромолярной области слева визуализируется безболезненное образование в виде



**Рис. 1.** Новообразование слизистой оболочки ретромолярной области нижней челюсти слева у пациента К.

**Fig. 1.** Neoplasm of the mucosa of the retromolar area of the mandibula on the left in male patient K.

белесоватого пятна размером до 5 мм в наибольшем измерении (рис. 1), без видимой инфильтрации подлежащих тканей.

*Status localis:* наддесневые зубные отложения с язычной стороны фронтальной группы зубов нижней челюсти; мягкий зубной налет с вестибулярной стороны фронтальных зубов; металлокерамическая коронка на зубе 2.5; кариозное поражение зубов 3.4–3.5; вторичный кариес зуба 3.6 (рис. 2). Подвижность зубов отсутствует (рис. 3).

Для оценки уровня стоматологического здоровья пациента определяли основные гигиенические и пародонтальные индексы (табл. 1).

*Предварительный диагноз:* образование слизистой оболочки ретромолярной области нижней челюсти слева (K13.6, K13.7), множественный кариес (K02.0, K02.1).

Выполнена санация полости рта в соответствии с планом лечения. Для подтверждения диагноза на этапе первичного обследования, до начала лечебных мероприятий, осуществлен забор ротовой жидкости с целью определения уровней ММР-2, -8 и -9, а также ТИМР-1 и ТИМР-2. Забор ротовой жидкости проводили за 2 ч до или после приема пищи, аликвотирование выполняли стандартным способом.

Согласно клиническим рекомендациям ассоциаций онкологов и стоматологов России [14–16] в качестве консервативного лечения пациенту назначены щадящая диета, витаминотерапия (витамины А и Е), аппликации кератопластических и антисептических средств на ретромолярную область.

Результаты клинко-стоматологического осмотра, проведенного через 2 нед, показали полный регресс элемента поражения СОПР (рис. 4).

О/А	Пл/Ф	П/Ф	З/Н	З/Н	К/П/С/Р	Пл/Ф	Пл/Ф	О/А								
18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28	
48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38	
О/А	Пл/Ф	П/Ф	З/Н	Кор/Ср	К/С	Пл/К/Ф/С	Пл/Ф	О/А								

**Рис. 2.** Зубная формула пациента К. на этапе первичного обращения. О – зуб отсутствует; К – кариес; Пл – пломба; Кор – коронка; П – пульпит; З – зуб здоров

**Fig. 2.** Formula of the teeth of the patient K. at the stage of the first appeal. A – absent tooth; C – caries; F – filling; Cr – crown; P – pulpitis; H – healthy tooth



**Рис. 3.** Состояние твердых и мягких тканей полости рта пациента К.: а – фронтальный отдел; б – вид полости рта справа; в – вид полости рта слева. Отражение от интраорального зеркала

**Fig. 3.** Patient K., 32 years old: а – teeth and mucosa oral cavity of the frontal; б – on the right side; в – on the left side. Reflection from the intraoral mirror

**Таблица 1.** Сравнение значений индексов стоматологического здоровья пациента К. и их средних значений у пациентов групп клинического сравнения (ГКС), клинического контроля (ГКК) и основной группы (ОГ) (у пациентов с плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта), среднее значение  $\pm$  ошибка среднего

**Table 1.** Comparison of the values of dental health indices in male patient K. with their mean values in patients of the clinical comparison group (CCG), clinical control group (CCoG), and main group (MG) (patients with squamous cell carcinoma of the oral mucosa), mean  $\pm$  standard error

Индекс Index	ГКК CCoG	ГКС CCG	ОГ MG	Пациент К. Patient K.
Индекс эффективности гигиены полости рта (Podshadley, Haley–PHP) Oral Hygiene Performance Index (Podshadley, Haley–PHP)	0	1 $\pm$ 0,4714	2 $\pm$ 0,318	2
Индекс Грина–Вермиллиона (ОНИ-S) Green–Vermillion Index (OHI-S)	0	0	2 $\pm$ 0,318	1
Индекс Силнеса–Лоэ Silness–Loe index	0	2 $\pm$ 0,605	2 $\pm$ 0,318	1
Индекс нуждаемости в лечении болезней пародонта Community Periodontal Index of Treatment Needs, CPITN)	0	4 $\pm$ 0,876	3 $\pm$ 0,045	1
Пародонтальный индекс Periodontal index	0	1 $\pm$ 0,4714	2 $\pm$ 0,318	1
Индекс Мюллемана–Коуэлла Mulleman–Cowell index	0	0	2 $\pm$ 0,318	1
Папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс Papillary-marginal-alveolar index (PMA)	0	1 $\pm$ 0,4714	2 $\pm$ 0,318	1
Индекс КПУ CPO index	1 $\pm$ 0,7071	1 $\pm$ 0,4714	2 $\pm$ 0,318	4



**Рис. 4.** Слизистая оболочка полости рта пациента К. после консервативного лечения. Отражение от интраорального зеркала

**Fig. 4.** Oral mucosa of the patient K. after conservative treatment. Reflection from the intraoral mirror

Уровни экспрессии MMP-2, -8, -9, TIMP-1 и TIMP-2 в ротовой жидкости у пациентов группы клинического сравнения (с поражением слизистой оболочки ретромолярной области) находились в пределах значений этих показателей и статистически значимо ( $p < 0,005$ ) от-

личались от данных группы клинического контроля. Полученные результаты полностью соответствовали данным, полученным с помощью используемого нами способа дифференциальной диагностики новообразования слизистой оболочки ретромолярной области по содержанию биомаркеров в ротовой жидкости пациента.

Высокой диагностической эффективностью ( $>60\%$ ) обладали TIMP-1 и TIMP-2 (патент на изобретение RU 2777180).

Результаты анализа ротовой жидкости пациента соответствовали данным группы сравнения: признаков малигнизации процесса в ретромолярной области не выявлено. В ходе повторного исследования ротовой жидкости после санации полости рта и консервативного лечения элемента поражения обнаружено снижение уровня экспрессии всех биомаркеров, кроме TIMP-2, что соответствует воспалительному процессу (табл. 2).

Эффективность консервативного лечения подтвердилась снижением уровней экспрессии биомаркеров в ротовой жидкости.

Окончательный диагноз: локальный гиперкератоз ретромолярной области нижней челюсти слева (K13.87), множественный кариес (K02.0, K02.1).

Таким образом, предположительный клинический диагноз подтвержден лабораторным тестом. Уровни экспрессии TIMP-1 и TIMP-2 соответствовали уровням этих биомаркеров, характерным для локального воспаления слизистой оболочки ретромолярной области.

Таблица 2. Экспрессия биомаркеров в ротовой жидкости пациента К., нг/мл, среднее значение ± ошибка среднего

Table 2. Biomarker expression in oral fluid of male patient K., ng/mL, mean ± standard error

Показатель Parameter	ГКК CCoG	ГКС CCG	ОГ MG	Во время первичного приема During the primary appointment	Через 2 нед после первичного приема 2 weeks after the primary appointment
ММР-2	2,85 ± 0,53	602,75 ± 103,07	5,26 ± 2,2	558,65	503,92
ММР-8	76,63 ± 14,77	304,27 ± 62,68	720,83 ± 305,78	270,36	243,00
ММР-9	258,35 ± 52,86	705,75 ± 95,81	643,55 ± 204,85	730,66	620,00
ТИМР-1	136,31 ± 27,45	561,63 ± 73,85	331,16 ± 86,49	590,13	632,70
ТИМР-2	13,90 ± 2,42	13,90 ± 2,42	32,33 ± 9,41	70,30	62,90

**Примечание.** Здесь и в табл. 4: ГКК – группа клинического контроля; ГКС – группа клинического сравнения; ОГ – основная группа (пациенты с плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта); ММР-2 – матриксная металлопротеиназа 2; ММР-8 – матриксная металлопротеиназа 8; ММР-9 – матриксная металлопротеиназа 9; ТИМР-1 – тканевые ингибиторы ММР типа 1; ТИМР-2 – тканевые ингибиторы ММР типа 2.

**Note.** Here and in the table. 4: CCoG – clinical control group; CCG – clinical comparison group; MG – main group (patients with squamous cell carcinoma of the oral mucosa); MMP-2 – matrix metalloproteinase 2; MMP-8 – matrix metalloproteinase 8; MMP-9 – matrix metalloproteinase 9; TIMP-1 – MMP type 1 tissue inhibitors; TIMP-2 – type 2 MMP tissue inhibitors

### Клинический случай 2

**Пациентка М.,** 40 лет, обратилась с жалобами на новообразование на кончике языка. Общесоматический индекс по шкале ECOG Performance Status при обращении – 0 баллов.

Употребление табака, алкоголя и наркотических средств, а также наличие профессиональных вредностей



Рис. 5. Новообразование на слизистой оболочке кончика языка у пациентки М.

Fig. 5. Neoplasm on the tip of the tongue mucosa of female patient M.

пациентка отрицает. Считает себя практически здоровой. Со слов пациентки, аллергологический анамнез не отягощен, туберкулеза, вируса иммунодефицита человека, гепатита, сифилиса нет. Условия жизни и быта удовлетворительные. Наследственность не отягощена.

Из анамнеза: новообразование на слизистой оболочке кончика языка пациентка обнаружила за 2 дня до обращения за медицинской помощью.

Конфигурация лица не изменена, его кожный покров обычной окраски. Регионарные лимфатические узлы не увеличены. Открывание рта свободное. Слизистая оболочка бледно-розового цвета, умеренно увлажнена.

На слизистой оболочке кончика языка отмечено болезненное новообразование предположительно грибовидной формы, не выходящее за пределы сосочка, с выраженной гиперемией (рис. 5), визуально без инфильтрации подлежащих тканей. Данных о наличии регионарных и отдаленных метастазов не получено.

Объективно – над- и поддесневой зубные камни в области моляров верхней челюсти и фронтальной группы зубов нижней челюсти, мягкие зубные отложения; отсутствие зуба 3.6 с замещением комбинированной коронкой на имплантате; кариес зубов 1.7, 1.3–2.1, рецессия десны, подвижность зубов отсутствует (рис. 6).

Со слов пациентки, зуб 3.6 удален более 10 лет назад в результате неудовлетворительного эндодонтического

О/А	К/С	П/Ф	З/Н	З/Н	Кор/Сr	Кор/Сr	П/Кор/Ф/Сr	П/Кор/Ф/Сr	З/Н	З/Н	З/Н	П/Ф	П/Ф	П/Ф	О/А
18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28
48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38
О/А	П/Ф	П/Ф	З/Н	З/Н	З/Н	З/Н	З/Н	З/Н	З/Н	З/Н	З/Н	З/Н	И/Кор	П/Ф	О/А

Рис. 6. Зубная формула пациентки М. на этапе первичного обращения. О – зуб отсутствует; К – кариес; П – пломба; И – имплантат; Кор – коронка; З – зуб здоров

Fig. 6. Dental formula of female patient M. at the primary visit stage. A – absent tooth; C – caries; F – filling; I – implant; Cr – crown; H – healthy tooth

лечения с одномоментной установкой имплантата. Краевое прилегание пломб удовлетворительное, их замены не требуется (рис. 7). Для выявления уровня стоматологического здоровья пациентки определены основные индексы состояния гигиены, пародонта и твердых тканей зубов (табл. 3).

Предположительный клинический диагноз: частичное отсутствие зубов (K08.1), множественный кариес (K02.0, K02.1), новообразование на слизистой оболочке языка справа (K14.9, K14.39).

После забора ротовой жидкости пациентке проведены профессиональная гигиена и санация полости рта согласно плану лечения.

Согласно клиническим рекомендациям ассоциаций онкологов и стоматологов России [14–16] в качестве консервативного лечения больной назначены аппликации кератопластических и антисептических средств на область слизистой оболочки кончика языка, рекомендованы повышение качества гигиенических мероприятий в полости рта и щадящая диета.

Результаты клинико-стоматологического осмотра через 2 нед показали положительную динамику (рис. 8). Для морфологической верификации новообразования пациентка направлена в лечебное учреждение по месту жительства, однако там ей было в этом отказано. Согласно рекомендациям терапевта общей практики больной назначены прижигания языка фукорцином в домашних



Рис. 7. Состояние твердых тканей зубов пациентки М.: а – при открытом рте; б – при сомкнутых челюстях

Fig. 7. Condition of the teeth of the patient M.: a – open mouth; б – in occlusion

Таблица 3. Сравнение значений индексов стоматологического здоровья пациентки М. и их средних значений у пациентов групп клинического сравнения (ГКК), клинического контроля (ГК) и основной группы (ОГ) (у пациентов с плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта), среднее значение ± ошибка среднего

Table 3. Comparison of the values of dental health indices in female patient M. with their mean values in patients of the clinical comparison group (CCG), clinical control group (CCoG), and main group (MG) (patients with squamous cell carcinoma of the oral mucosa), mean ± standard error

Индекс Index	ГКК CCoG	ГК CCG	ОГ MG	Пациентка М. Patient M.
Индекс эффективности гигиены полости рта (Podshadley, Haley–PHP) Oral Hygiene Performance Index (Podshadley, Haley–PHP)	0	1 ± 0,4714	2 ± 0,318	3
Индекс Грина–Вермиллиона (ОНИ-S) Green–Vermillion Index (OHI-S)	0	0	2 ± 0,318	2
Индекс Силнеса–Лоэ Silness–Loe index	0	2 ± 0,605	2 ± 0,318	2
Индекс нуждаемости в лечении болезней пародонта Community Periodontal Index of Treatment Needs, CPITN)	0	4 ± 0,876	3 ± 0,045	2
Пародонтальный индекс Periodontal index	0	1 ± 0,4714	2 ± 0,318	2
Индекс Мюллемана–Коуэлла Mulleman–Cowell index	0	0	2 ± 0,318	2
Папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс Papillary-marginal-alveolar index (PMA)	0	1 ± 0,4714	2 ± 0,318	2
Индекс КПУ CPO index	1 ± 0,7071	1 ± 0,4714	2 ± 0,318	4

условиях. В связи с необоснованностью назначения терапевта общей практики больная продолжила консервативное лечение. Результаты осмотра через 2 нед показали практически полный регресс элемента поражения слизистой оболочки языка (рис. 9).

Для подтверждения диагноза на этапе первичного обследования, до начала лечебных мероприятий, проведен забор ротовой жидкости с целью определения уровней MMP-2, -8 и -9, TIMP-1 и TIMP-2. Забор ротовой жидкости осуществляли за 2 ч до или после приема пищи, аликвотирование выполняли стандартным способом.

Уровни экспрессии MMP-2, -8, -9, TIMP-1 и TIMP-2 в ротовой жидкости оказались сопоставимы со средними значениями этих показателей в группе клинического сравнения (у пациентов без онкологической патологии) и статистически значимо ( $p < 0,005$ ) отличались от данных



Рис. 8. Новообразование слизистой оболочки кончика языка у пациентки М., состояние через 2 нед после консервативного лечения

Fig. 8. Neoplasm of the mucosa of the tip of the tongue in patient M., 2 weeks after conservative treatment



Рис. 9. Состояние слизистой оболочки языка пациентки М. после консервативного лечения

Fig. 9. Patient M. neoplasm of the mucosa of the tip of the tongue, after conservative treatment

группы клинического контроля. Полученные результаты полностью соответствовали данным, полученным с помощью используемого нами способа дифференциальной диагностики новообразования слизистой оболочки ретромолярной области, по содержанию биомаркеров в ротовой жидкости пациентки (патент на изобретение RU 2777180). При этом высокой диагностической эффективностью ( $>60\%$ ) обладали MMP-2 и MMP-8.

Результаты повторного анализа биомаркеров в ротовой жидкости после проведения профессиональной гигиены и санации полости рта продемонстрировали повышение экспрессии MMP-2 и снижение экспрессии MMP-9, однако все исследуемые показатели не превышали значений аналогичных показателей в группе клинического контроля (табл. 4).

Окончательный диагноз: воспаление сосочка слизистой оболочки кончика языка (K14.0, K14.39), множественный кариес (K02.0, K02.1). Со слов пациентки, проведение гигиенических мероприятий облегчило состояние СОПР, болезненные ощущения уменьшились.

Таблица 4. Экспрессия биомаркеров в ротовой жидкости пациентки М., нг/мл, среднее значение  $\pm$  ошибка среднего

Table 4. Biomarker expression in oral fluid of female patient M., ng/mL, mean  $\pm$  standard error

Показатель Parameter	ГКК CCoG	ГКС CCG	ОГ MG	До санации Before the sanitation	Через 2 нед после санации 2 weeks after the sanitation
MMP-2	2,85 $\pm$ 0,53	150,69 $\pm$ 35,17	14,32 $\pm$ 5,43	115,76	161,34
MMP-8	76,63 $\pm$ 14,77	6,3 $\pm$ 0,77	1644,98 $\pm$ 203,91	6,20	4,20
MMP-9	258,35 $\pm$ 52,86	316,06 $\pm$ 58,07	1246,98 $\pm$ 183,29	312,60	280,22
TIMP-1	136,31 $\pm$ 27,45	433,28 $\pm$ 49,16	383,77 $\pm$ 66,74	430,75	296,12
TIMP-2	13,90 $\pm$ 2,42	37,22 $\pm$ 3,61	52,08 $\pm$ 13,14	38,55	33,18

## Обсуждение

Результаты исследования показали значительные различия уровней биомаркеров при локализации плоскоклеточного рака на разных участках СОПР. В ходе анализа экспрессии биомаркеров ротовой жидкости пациентов с плоскоклеточным раком СОПР выявлена связь между локализацией опухоли и уровнем синтезируемых биомаркеров. Пиковые значения MMP при поражении языка и дна полости рта могут быть ассоциированы с тем, что в данных анатомических областях расположено много слюнных желез. На уровне экс-

прессии биомаркеров влияет ряд факторов: локализация патологического процесса, стоматологический статус, возраст, пол и общее состояние пациента.

## Заключение

Применение расширенного протокола клинико-стоматологического обследования и иммуноферментного анализа ротовой жидкости у пациентов с элементами поражения СОПР позволяет повысить диагностическую эффективность раннего выявления плоскоклеточного рака СОПР.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Fuoad S.A.A., Mohammad D.N., Hamied M.A., Garib B.T. Orofacial malignancy in north of Iraq: a retrospective study of biopsied cases. *BMC Oral Health* 2021;21(1):147. DOI: 10.1186/s12903-021-01521-3
2. Решетов И.В., Николенко В.Н., Кочурова Е.В. и др. Реализация принципов онкологической настороженности в лечении пациентов с патологическими процессами слизистой оболочки рта. *Head and Neck. Голова и шея* 2024;12(2):90–8. DOI: 10.25792/HN.2024.12.2.90-98  
Reshetov I.V., Nikolenko V.N., Kochurova E.V. et al. Implementation of the principles of oncological alertness in the treatment of patients with pathological processes of the oral mucosa. *Head and Neck. Golova i sheya = Head and Neck* 2024;12(2):90–8. (In Russ.). DOI: 10.25792/HN.2024.12.2.90-98
3. Olsen A., Tjønneland A.M. Alcohol consumption and risk of cancer. *Ugeskr Laeger* 2021;183(14):V12200929.
4. Сикорский Д.В., Подвязников С.О., Канищева Н.В. и др. Тотальная глоссектомия в комбинированном и комплексном лечении орофарингеального рака: ближайшие результаты. *Опухоли головы и шеи* 2020;10(1):38–46. DOI: 10.17650/2222-1468-2020-10-1-38-46  
Sikorsky D.V., Podvyaznikov S.O., Kanishcheva N.V. et al. Total glossectomy in multimodal treatment of oropharyngeal cancer: immediate results. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2020;10(1):38–46. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2020-10-1-38-46
5. Shinn J.R., Davis S.J., Lang-Kuhs K.A. et al. Oropharyngeal squamous cell carcinoma with discordant p16 and HPV MRNA results: incidence and characterization in a large, contemporary united states cohort. *Am J Surg Pathol* 2021;4(7):951961. DOI: 10.1097/PAS.0000000000001685
6. Кочурова Е.В., Николенко В.Н., Кудасова Е.О. и др. Низкий стоматологический статус как индикатор малигнизации слизистой оболочки полости рта. *Опухоли головы и шеи* 2023;13(4):83–91. DOI: 10.17650/2222-1468-2023-13-4-83-91  
Kochurova E.V., Nikolenko V.N., Kudasova E.O. et al. Low dental status as an indicator of malignancy of the oral mucosa. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2023;13(4):83–91. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2023-13-4-83-91
7. Brouwer P., Bikker F.J., Brand H.S., Kaman W.E. Is TIMP-1 a biomarker for periodontal disease? A systematic review and meta-analysis. *J Periodontol Res* 2022;57(2):235–45. DOI: 10.1111/jre.12957
8. Chattopadhyay I., Verma M., Panda M. Role of oral microbiome signatures in diagnosis and prognosis of oral cancer. *Technol Cancer Res Treat* 2019;18:1533033819867354. DOI: 10.1177/1533033819867354
9. Кочурова Е.В., Кудасова Е.О., Николенко В.Н., Панферова О.И. Роль биомаркеров ротовой жидкости в диагностике рака слизистой оболочки полости рта. *Вопросы онкологии* 2022;5:565–70.  
Kochurova E.V., Kudasova E.O., Nikolenko V.N., Panferova O.I. The role of oral fluid biomarkers in the diagnosis of cancer of the oral mucosa. *Voprosy onkologii = Questions of Oncology* 2022;5:565–70. (In Russ.).
10. Jäsberg H., Tervahartiala T., Sorsa T. et al. Probiotic intervention influences the salivary levels of matrix metalloproteinase (MMP)-9 and tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMP)-1 in healthy adults. *Arch Oral Biol* 2018;85:58–63. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2017
11. Afacan B., Çınarcık S., Gürkan A. et al. Full-mouth disinfection effects on gingival fluid calprotectin, osteocalcin, and N-telopeptide of type I collagen in severe periodontitis. *J Clin Periodontol* 2020;91(5):638–50. DOI: 10.1002/JPER.19-0445
12. Wetzels J.W.G.H., Meijer G.J., Koole R. et al. Costs and clinical outcomes of implant placement during ablative surgery and postponed implant placement in curative oral oncology: a five-year retrospective cohort study. *Clin Oral Implants Res* 2017;28(11):1433–42. DOI: 10.1111/clr.13008
13. Michaud D.S., Fu Z., Shi J., Chung M. Periodontal disease, tooth loss, and cancer risk. *Epidemiol Rev* 2017;39(1):49–58. DOI: 10.1093/epirev/mxx006
14. Злокачественные новообразования губы. Клинические рекомендации. Доступно по: <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-zlokachestvennye-novoobrazovanija-guby-utv-minzdravom-rossii/>.  
Malignant neoplasms of the lip. Clinical guidelines. (In Russ.). Available at: <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-zlokachestvennye-novoobrazovanija-guby-utv-minzdravom-rossii/>.
15. Злокачественные новообразования полости рта. Клинические рекомендации. 2020. Доступно по: [https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-zlokachestvennye-novoobrazovanija-polosti-rta-utv-minzdravom-rossii\\_1/](https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-zlokachestvennye-novoobrazovanija-polosti-rta-utv-minzdravom-rossii_1/).  
Malignant neoplasms of the oral cavity. Clinical guidelines. 2020. (In Russ.). Available at: [https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-zlokachestvennye-novoobrazovanija-polosti-rta-utv-minzdravom-rossii\\_1/](https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-zlokachestvennye-novoobrazovanija-polosti-rta-utv-minzdravom-rossii_1/).
16. Злокачественные новообразования полости рта. Клинические рекомендации. Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: C02.0, C02.1, C02.2, C02.3, C02.8, C02.9, C03, C04, C05.0, C06. 2020. Доступно по: <https://sudact.ru/law/klinicheskie-rekomendatsii-zlokachestvennye-novoobrazovanija-polosti-rta-utv-klinicheskie-rekomendatsii/>.

Malignant neoplasms of the oral cavity. Clinical recommendations.  
Coding according to the International Statistical  
Classification of Diseases and Related Health Problems:  
C02.0, C02.1, C02.2, C02.3, C02.8, C02.9, C03, C04,

C05.0, C06. 2020. (In Russ.). Available at:  
<https://sudact.ru/law/klinicheskie-rekomendatsii-zlokachestvennye-novoobrazovaniia-polosti-rta-utv/klinicheskie-rekomendatsii/>.

**Вклад авторов**

Е.В. Кочурова, О.И. Панферова: разработка способа диагностики, проведение операций, научное редактирование;  
Е.В. Ижнина, Е.О. Кудасова: сбор и анализ клинических данных, обзор литературы по теме статьи, написание текста статьи;  
О.С. Гуйтер, Д.В. Ермолин: сбор и анализ клинических данных, написание текста статьи.

**Authors' contributions**

E.V. Kochurova, O.I. Panferova: development of a method of diagnostic, conducting operations, scientific editing;  
E.V. Izhnina, E.O. Kudasova: collection and analysis of clinical data, literature review on the topic of the article, article writing;  
O.S. Guyter, D.V. Ermolin: collection and analysis of clinical data, article writing.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

Е.В. Кочурова / E.V. Kochurova: <https://orcid.org/0000-0002-6033-3427>  
О.И. Панферова / O.I. Panferova: <https://orcid.org/0000-0001-9392-0989>  
Е.О. Кудасова / E.O. Kudasova: <https://orcid.org/0000-0002-2603-3834>  
Е.В. Ижнина / E.V. Izhnina: <https://orcid.org/0000-0003-0198-8439>  
О.С. Гуйтер / O.S. Guyter: <https://orcid.org/0000-0003-1707-7015>  
Д.В. Ермолин / D.V. Ermolin: <https://orcid.org/0000-0002-8391-2042>

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

**Финансирование.** Статья подготовлена без спонсорской поддержки.  
**Funding.** The article was prepared without external funding.

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики.** Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.  
**Compliance with patient rights and principles of bioethics.** All patients gave written informed consent to the publication of their data.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-3-92-96>



**Для цитирования:** Резолюция по итогам экспертного совета на тему «Актуальные проблемы лечения рака носоглотки». Опухоли головы и шеи 2024;14(3):92–6.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-3-92-96>

**For citation:** Resolution based on the results of Council meetings on the topic “Current problems in the treatment of nasopharyngeal cancer”. Opuhohli golovy i shei = Head and Neck Tumors 2024;14(3):92–6. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-3-92-96>

## Резолюция по итогам экспертного совета на тему «Актуальные проблемы лечения рака носоглотки»

### Resolution based on the results of Council meetings on the topic “Current problems in the treatment of nasopharyngeal cancer”

12 июля 2024 г. состоялся экспертный совет, на котором ведущие онкологи страны обсуждали вопросы по улучшению подходов к лечению злокачественных новообразований (ЗНО) головы и шеи, в частности назофарингеальной карциномы.

В настоящее время в арсенале врачей-онкологов находится большое количество современных препаратов для лечения ЗНО, которые позволяют использовать персонализированные подходы к терапии в интересах каждого пациента. Однако остается ряд злокачественных опухолей, при которых выбор лечения остается ограниченным. В частности, при раке носоглотки (РН) эффективные варианты терапии большинства пациентов могут быть ограничены 1–2 линиями. В связи с этим внедрение в клиническую практику новых режимов лекарственного лечения, обладающих большей эффективностью по сравнению с существующими стандартными схемами, является крайне востребованным.

На экспертном совете рассмотрены вопросы современного подхода к лечению злокачественной назофарингеальной карциномы различных стадий, определены необходимые шаги для улучшения качества диагностики и маршрутизации пациентов. Также эксперты приняли решение внести предложение о включении препарата камрелизумаб в клинические рекомендации по лечению РН после завершения его регистрации на территории РФ.

Целью экспертного совета явилось повышение доступности инновационных методов лечения для пациентов с местно-распространенным/метастатическим РН.

#### Вопросы, которые обсуждались на экспертном совете

1. Возможная оптимальная схема лечения РН с использованием современных препаратов, в том числе иммуноонкологических агентов.

2. Оценка лечебной эффективности, безопасности и преимуществ камрелизумаба по сравнению с другими препаратами и стандартными режимами терапии, определение профиля пациентов, которые могут получить наибольшую пользу от лечения с применением этого лекарственного средства.
3. Перспективы включения камрелизумаба в клинические рекомендации.

#### Эпидемиология рака носоглотки

В России доля РН в общей структуре онкологической заболеваемости составляет примерно 0,1–0,2 % (специально для экспертного совета З.А. Раджабовой была подготовлена справка по встречаемости РН на территории РФ) [1–3]. Встречаемость данной патологии у мужчин составляет в 0,55 случая на 100 тыс. населения (в европейском стандарте – 0,9 случая), у женщин – 0,29 случая (в европейском стандарте – 0,26 случая) [1]. РН чаще развивается у мужчин (соотношение мужчин и женщин 4:1) в 2 возрастных группах 15–25 и 40–60 лет. Больше всего случаев данной патологии зарегистрировано в странах Юго-Восточной Азии. В эндемичных регионах частота встречаемости РН существенно превышает общемировые показатели, находясь в интервале от 18 до 40 случаев на 100 тыс. населения в провинции Гаундонг (Китай), а в европейских странах она не превышает 4 случая на 100 тыс. населения [2–4].

Результаты эпидемиологических исследований продемонстрировали этиологическую взаимосвязь заболевания и вируса Эпштейна–Барр (ВЭБ). В крови 90 % больных РН в эндемичных регионах наблюдается высокий уровень антител иммуноглобулина А к ассоциированным с ВЭБ антигенам, в то время как у здоровых людей повышение титра отмечается не более чем в 13 % случаев [5, 6]. Специфичность данной реакции используется для ранней

и дифференциальной диагностики РН, а также для оценки эффективности лечения и обнаружения рецидивов. Частота выявления раннего бессимптомного РН у пациентов с повышенным титром антител к ВЭБ-антигену невысока и составляет 1,5–5 % [1].

Назофарингеальная карцинома – относительно редкое ЗНО. Современные подходы к ее терапии базируются на комбинации химиотерапии (ХТ) и лучевой терапии. В современных клинических рекомендациях Национальной всеобщей онкологической сети США (National Comprehensive Cancer Network, NCCN), Европейского общества медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology, ESMO), Ассоциации онкологов России (АОР) и Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) в качестве главной опции лечения распространенных форм этой опухоли предлагаются химиотерапевтические комбинации, основывающиеся на цисплатинсодержащих режимах, а иммунотерапевтические препараты предлагаются во 2-й линии лечения при наличии экспрессии лиганда рецептора программируемой клеточной гибели 1 (PD-L1). При этом все клинические рекомендации сходятся на необходимости применения лучевой терапии с целью улучшения локорегионарного контроля [6–8].

Одной из целей экспертного совета было обсуждение результатов исследования CAPTAIN 1<sup>st</sup>, посвященного анализу применения препарата камрелизумаб в комбинации с гемцитабином и цисплатином в ка-

честве 1-й линии лечения пациентов с метастатическим или рецидивным назофарингеальным раком.

### О препарате камрелизумаб

В настоящее время разработан и изучен в серии клинических исследований иммуноонкологический препарат камрелизумаб – гуманизированное моноклональное антитело к PD-1, синтезированное в КНР. Препарат испытан при различных ЗНО и продемонстрировал хорошие результаты при назофарингеальной карциноме, которые были подтверждены в рутинной практике китайскими специалистами-онкологами. Камрелизумаб изучался в многоцентровых рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях III фазы при многих нозологиях, в том числе при назофарингеальной карциноме, раке пищевода, печени, легкого, молочной железы и др.

В исследовании CAPTAIN 1<sup>st</sup> (камрелизумаб в комбинации с гемцитабином и цисплатином против плацебо с аналогичной схемой ХТ) 134 пациента с РН включены в группу камрелизумаба и 129 – в группу сравнения. Медиана возраста составила 52 и 49 лет соответственно. Большинство пациентов в обеих группах составили мужчины (84 и 81 % соответственно), при этом 70 % опухолей были связаны с контаминацией ВЭБ (определялось количество копий ДНК к ВЭБ). Преобладал неороговевающий дифференцированный тип новообразований (82 % случаев в обеих группах). Почти 50 % пациентов

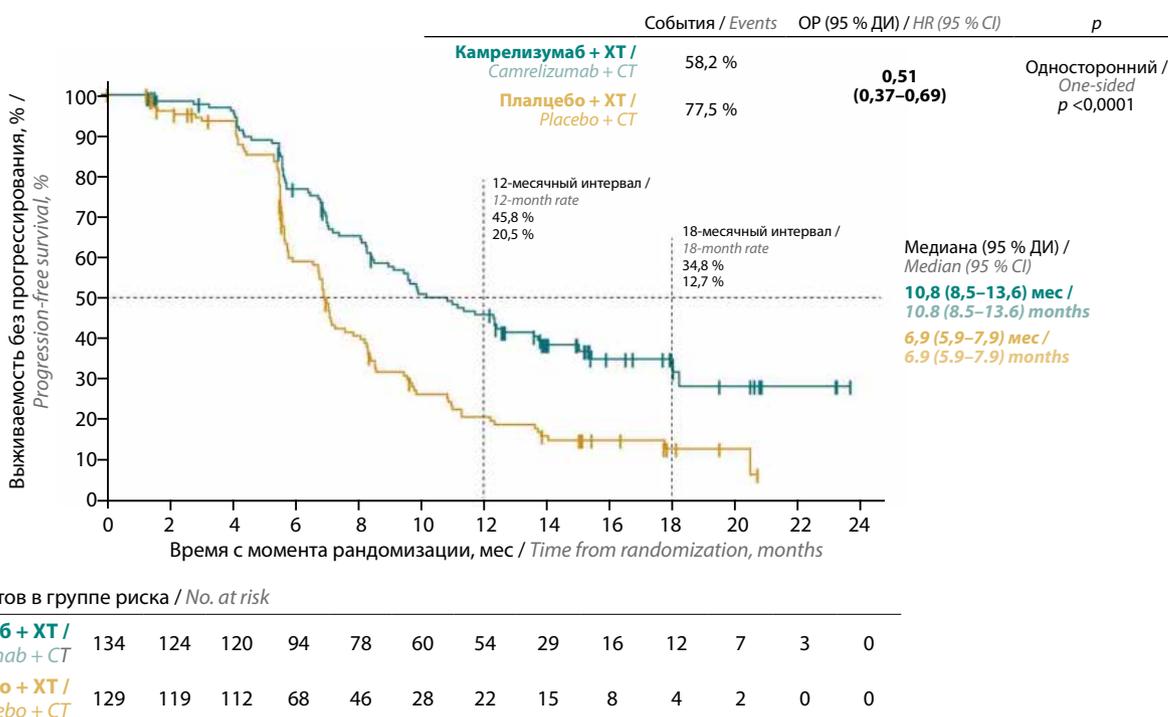


Рис. 1. Первичная конечная точка – выживаемость без прогрессирования. ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал; ХТ – химиотерапия. Адаптировано из [4, 8]

Fig. 1. Primary endpoint: progression-free survival. HR – hazard ratio; CI – confidence interval; CT – chemotherapy. Adapted from [4, 8]

имели метастатическое поражение легких на момент включения в исследование (49 и 47 % случаев соответственно), метастазы в печени отмечены у 52 и 51 % участников исследования соответственно. Три и более зоны метастазирования диагностированы у 25 % пациентов группы камрелизумаба и 30 % пациентов группы плацебо. При этом около 65 % включенных в исследование больных обеих групп имели распространенное заболевание и отдаленные метастазы [4].

Добавление камрелизумаба к схеме лечения позволило достоверно увеличить показатели общей выживаемости (ОВ) (медиана не достигнута vs 22,6 мес на момент публикации резолюции) и выживаемости без прогрессирования (10,8 мес vs 6,9 мес) (рис. 1). При этом назначение камрелизумаба привело к снижению риска прогрессирования заболевания или смерти на 49 % по сравнению с группой плацебо. Частота объективных ответов в группе камрелизумаба достигла 87,3 %, в группе сравнения – 80,6 %; медиана длительности ответа составила 12 и 7 мес соответственно [4].

Также камрелизумаб продемонстрировал управляемый профиль токсичности с приемлемым уровнем нежелательных явлений (НЯ) (84 % всех зарегистрированных НЯ vs 65 % в группе плацебо, 20 % НЯ III–IV степени в группе камрелизумаба) [4].

Добавление камрелизумаба не увеличило частоту развития НЯ, связанных с ХТ (гемцитабин и цисплатин),

таких как тошнота, рвота и анемия. Профиль НЯ, связанных с иммунитетом, также соответствовал тому, о котором сообщалось при монотерапии этим препаратом. Был выявлен препаратспецифичный побочный эффект – реактивная пролиферация эндотелия капилляров, частота возникновения которой в настоящем исследовании составила 58 %. В исследованиях, посвященных монотерапии камрелизумабом, она была наиболее распространенным НЯ и встречалась в 67–77 % случаев. Отмечена выраженная связь реактивной пролиферации эндотелия капилляров с эффективностью лечения по таким показателям, как частота объективного ответа, выживаемость без прогрессирования и ОВ, т. е. ее можно рассматривать как предиктор эффективности терапии.

На экспертном совете также рассматривались результаты применения камрелизумаба в комбинации с апатинибом в открытом однорукавном исследовании II фазы у пациентов с рецидивным и метастатическим РН [9]. Частота объективного ответа при применении данной комбинации у больных с местным рецидивом составила 80 %, у больных с отдаленными метастазами – 54,5 %.

Таким образом, комбинация камрелизумаба с ХТ показывает более высокий уровень частоты объективного ответа и лучшие показатели выживаемости без прогрессирования по сравнению со стандартной ХТ, хотя имеющиеся данные по ОВ неточны и требуют проведения дальнейших исследований.

### Рекомендации по итогам экспертного совета

Современные подходы к лечению распространенной назофарингеальной карциномы основываются на мультидисциплинарном подходе с применением химиотерапевтических агентов в комбинации с лучевой терапией, однако ряд проблем остается нерешенным. Современная терапия, хотя и обладает высокой непосредственной эффективностью, не позволяет достичь долгосрочных удовлетворительных результатов. Длительность эффекта, достигнутого в 1-й линии терапии, ограничена.

Согласно результатам клинических исследований добавление иммунотерапевтического препарата камрелизумаба к полихимиотерапии цисплатином и гемцитабином в 1-й линии у больных с метастатическим или рецидивным РН позволяет значительно увеличить медиану выживаемости без прогрессирования, частоту объективного ответа и достичь более высоких показателей контроля над заболеванием по сравнению с ХТ.

Камрелизумаб – современный представитель класса иммуноонкологических агентов, обладающий высокими эффективностью и безопасностью, что подтверждено данными различных клинических исследований. По мнению экспертов, результаты исследования CAPTAIN 1<sup>st</sup> являются убедительными.

Для расширения возможностей терапии пациентов с распространенной/метастатической назофарингеальной карциномой члены экспертного совета пришли к единогласному мнению о необходимости внесения предложения о включении камрелизумаба в обновленные клинические рекомендации после завершения его регистрации.

## ЭКСПЕРТНЫЙ СОВЕТ

## Председатели:

**Болотина Лариса Владимировна**, д.м.н., заведующая отделением химиотерапии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (Москва)

**Владимирова Любовь Юрьевна**, д.м.н., профессор, заведующая отделением противоопухолевой лекарственной терапии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (Ростов-на-Дону)

## Участники:

**Гузь Александр Олегович**, врач-онколог, заведующий онкологическим отделением опухолей головы и шеи ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины» (Челябинск)

**Кутукова Светлана Игоревна**, д.м.н., доцент, профессор, врач-онколог СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» (Санкт-Петербург)

**Корниецкая Анна Леонидовна**, к.м.н., врач-онколог, МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (Москва)

**Мудунов Али Мурадович**, д.м.н., профессор, заведующий отделением опухолей головы и шеи Клинического госпиталя «Лапино» группы компаний «Мать и дитя» (Москва)

**Панкратов Александр Евгеньевич**, ведущий эксперт по радиотерапии, врач-радиотерапевт, онколог «ПЭТ-Технолоджи» в Балашихе; ассистент кафедры онкологии и торакальной хирургии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (Москва)

**Покатаев Илья Анатольевич**, д.м.н., руководитель службы химиотерапевтического лечения ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая онкологическая больница № 1 Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва)

**Поляков Андрей Павлович**, д.м.н., профессор, заведующий отделением микрохирургии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (Москва)

**Раджабова Замира Ахмедовна**, д.м.н., доцент, заведующая отделением опухолей головы и шеи ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» (Санкт-Петербург)

**Романов Илья Станиславович**, д.м.н., старший научный сотрудник, отделение опухолей головы и шеи ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва)

**Рудык Андрей Николаевич**, к.м.н., доцент, врач-онколог онкологического отделения № 5 (опухолей головы и шеи) ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Минздрава Республики Татарстан им. проф. М.З. Сигала» (Казань)

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Чуприк-Малиновская Т.П. Рак носоглотки. Доступно по: <https://rosoncweb.ru/library/congress/ru/05/03.php>  
Chuprik-Malinovskaya T.P. Nasopharyngeal cancer. Available at: <https://rosoncweb.ru/library/congress/ru/05/03.php> (In Russ.).
2. Злокачественные новообразования в России в 2022 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой, И.В. Лисичниковой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2023. 275 с.  
Malignant neoplasms in Russia in 2022 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova, I.V. Lisichnikova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMIITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2023. 275 p. (In Russ.).
3. Absolute numbers, Incidence, Both sexes, in 2022. Nasopharynx. The Global Cancer Observatory (GCO). Available at: [https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/pie?mode=population&group\\_populations=0&cancers=4](https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/pie?mode=population&group_populations=0&cancers=4)
4. Yang Y., Qu S., Li J. et al. Camrelizumab versus placebo in combination with gemcitabine and cisplatin as first-line treatment for recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma (CAPTAIN 1<sup>st</sup>): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22(8):1162–74. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00302-8
5. Рак носоглотки. Клинические рекомендации. 2020. Доступно по: <https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/535>.  
Nasopharyngeal cancer. Clinical recommendations. 2020. Available at: <https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/535> (In Russ.).
6. Болотина Л.В., Владимирова Л.Ю., Денгына Н.В. и др. Практические рекомендации по лечению злокачественных опухолей головы и шеи. *Злокачественные опухоли* 2020;10(#3s2):93–108. DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-06  
Bolotina L.V., Vladimirova L.Yu., Dengina N.V. et al. Practical recommendations for the treatment of malignant tumors of the head and neck. *Zlokachestvennyye opukholi = Malignant Tumors* 2020;10(#3s2):93–108. (In Russ.). DOI: 10.18027 / 2224-5057-2020-10-3s2-06
7. Рак носоглотки. Проект клинических рекомендаций. Ассоциация онкологов России, 2024. Доступно по: [95](https://oncology-</a></li></ol></div><div data-bbox=)

association.ru/clinical-guidelines-update

Nasopharyngeal cancer. Draft clinical guidelines. Association of Oncologists of Russia, 2024. Available at: <https://oncology-association.ru/clinical-guidelines-update> (In Russ.).

8. Zhang L. Camrelizumab versus placebo combined with gemcitabine and cisplatin for recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: A randomized, double-blind, phase 3 trial. Abstract 6000,

ASCO 2021. Available at :<https://www.accc-cancer.org/docs/ossn-network/sc/meetings/scos-asco-direct-speaker-presentations/kaczmar-final-asco.pdf>

9. Ding X., Zhang W.-J., You R. et al. ,Camrelizumab plus apatinib in patients with recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: an open-label, single-arm, phase II study. *J Clin Oncol* 2023;41:2571–82. DOI:/10.1200/JCO.22.01450