

ОПУХОЛИ ГОЛОВЫ И ШЕИ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
ЖУРНАЛ

*Эффективная комбинированная
терапия метастатического
поражения головного мозга*

*Эндоскопическая диссекция
подглазничного канала
при инвертированной
синоназальной папилломе*

*Молекулярный профиль фолликулярных
образований щитовидной железы*

1

2023 / ТОМ 13

HEAD
and NECK
TUMORS

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

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

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



Опухоли ГОЛОВЫ и ШЕИ

www.ogsh.abvpress.ru

ежеквартальный

научно-практический
рецензируемый
журнал

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

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

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

Статьи направлять на электронную почту:
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

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

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

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

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

Редакция не несет ответственности
за содержание публикуемых
рекламных материалов.

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

ISSN 2222-1468 (Print)

1
ТОМ 13
'23

ISSN 2411-4634 (Online)

Опухоли головы и шеи.

2023. Том 13. № 1. 1–128.

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2023

Подписной индекс в каталоге

«Пресса России» – 82408.

Отпечатано в типографии

«Мэйл Текнолоджи». 105082,

Москва, Переведеновский

пер., 13 стр. 16.

Тираж 2000 экз. Бесплатно

www.ogsh.abvpress.ru

НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ

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

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» Минобрнауки России, академик общественной организации «Международная академия наук высшей школы»

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)

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

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

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)

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)

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

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

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

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

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

Катукова 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)

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» Минобрнауки России (Тамбов, Россия)

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

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

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

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

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

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

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)

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

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

РЕДАКТОР-КООРДИНАТОР

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

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

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

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



www.hnonco.ru

HEAD and NECK tumors

quarterly
peer-reviewed
scientific-and-practical
journal

www.ogsh.abvpress.ru

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

EDITOR-IN-CHIEF

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

DEPUTY SENIOR EDITOR

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

EXECUTIVE SECRETARY

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

FOUNDED IN 2009

1 VOL. 13 '23

Founder: PH "ABV-Press"

Editorial Office:

Research Institute of Carcinogenesis,
Floor 3, Build. 15, 24 Kashirskoye

Shosse, Moscow, 115478.

Tel/Fax: +7 (499) 929-96-19

e-mail: abv@abvpress.ru

www.abvpress.ru

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. Zhutavleva

Designer E.V. Stepanova

Maker-up O.V. Goncharuk

Subscription & Distribution Service

I.V. Shurgaeva, +7 (499) 929-96-19,

base@abvpress.ru

Project Manager A.I. Belikova

+7 (499) 929-96-19,

belikova@abvpress.ru

The journal was registered

at the Federal Service for Surveillance

*of Communications, Information
Technologies, and Mass Media
(ИИ No. ФС 77-36990 dated
21 July 2009).*

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

**The authors' point of view given
in the articles may not coincide
with the opinion of the editorial board.**
ISSN 2222-1468 (Print)

ISSN 2411-4634 (Online)

Opukholi Golovy i Shei.

2023. Vol. 13. No. 1. 1–128.

© PH "ABV-Press", 2023

Pressa Rossii catalogue index: 82408.

Printed at the Mail Technology Ltd

105082, Moscow, Perevedenovsky

lane, 13 building 16.

2000 copies. Free distribution.

www.ogsh.abvpress.ru

RESEARCH EDITORS

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

EDITORIAL BOARD

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 of the Ministry of Education and Science of Russia, member of the non-governmental organization "International Higher Education Academy of Sciences" (Moscow, Russia)
Azizyan, Ruben I., MD, PhD, Professor, 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)
Aleshin, Vladimir A., MD, PhD, Senior Research Fellow at the Neurosurgical Department of the N.N. Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)
Akhundov, Azer A., MD, PhD, Senior Leading Research Fellow at the Department of Tumors of the Upper Respiratory and Digestive Tracts of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)
Bolotin, Mikhail Viktorovich, 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)
Brovkina, Alevtina F., MD, PhD, Member of the Russian Academy of Sciences, Professor of Ophthalmology Department with a Course of Pediatric Ophthalmology and Ophthalmocology and Orbital Pathology of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Honored Scientist of the Russian Federation, Laureate of the State Prize of the USSR and Award of the Government of Russia (Moscow, Russia)
Vazhenin, Andrey V., MD, PhD, Member of the Russian Academy of Sciences, Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, 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)
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)
Katukova, Svetlana Igorevna, 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)
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 u IFHNOS International Oncology Societies, Laureate 2011 of the National Award "The Calling" (Moscow, Russia)

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

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

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

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

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

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

EDITORIAL COUNCIL

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

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

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)

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

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВЫ И ШЕИ

| | |
|---|----|
| <i>А.Г. Чиж, А.Г. Жуковец, П.Д. Демешко, Ю.Н. Грачев, С.Л. Поляков</i> Эффективность комбинированной терапии у пациентов с метастатическим поражением головного мозга | 10 |
| <i>Г.Б. Бабчук, А.М. Мудунов, М.З. Джафарова, А.А. Бахтин, О.А. Сапегина</i> Эндоскопическая диссекция подглазничного канала у пациентов с инвертированной синоназальной папилломой | 19 |
| <i>Н.В. Северская, И.В. Чеботарева, Н.В. Желонкина, М.И. Рыженкова, А.А. Ильин, С.А. Иванов, А.Д. Каприн</i> Определение тиреоглобулина в смыве из пункционной иглы для диагностики метастазов дифференцированного рака щитовидной железы в лимфатические узлы шеи | 32 |
| <i>М.А. Кропотов, Л.П. Яковлева, О.А. Саприна, Д.А. Сафаров, П.А. Гавришук, М.С. Тигров</i> Применение реконструктивной пластины в хирургическом лечении первичных и вторичных опухолей нижней челюсти | 41 |
| <i>А.В. Каминский, Н.П. Зверев, А.А. Ляховец, Д.Р. Насхлеташвили, М.А. Гайрян, А.А. Исаев, Д.Н. Хмелькова, И.Л. Плакса</i> Роль полного экзомного секвенирования при назначении таргетных препаратов пациентам с мультиформной глиобластомой | 51 |

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

| | |
|--|----|
| <i>Г.А. Ткаченко, Т.И. Грушина, Ю.В. Алымов, С.О. Подвязников</i> Психологическая помощь больным раком щитовидной железы | 59 |
| <i>К.С. Титов, А.А. Маркин, Е.И. Шурыгина, Н.С. Карнаухов, Д.А. Зарьянов, Д.Н. Бубенко</i> Морфологический и иммуногистохимический анализ опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов, M2-макрофагов, VCL6 и SOX10 в опухолевом микроокружении узловых меланомы кожи | 65 |
| <i>П.Г. Габай, Б.Ш. Камолов</i> Проблемы при оформлении онкологическими и паллиативными пациентами юридически значимых документов и пути их решения | 75 |

ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

| | |
|---|-----|
| <i>Д.Д. Долидзе, З.А. Багателия, А.Ю. Лукин, С.Д. Кованцев, Т.В. Шевякова, Н.В. Пичугина, Д.М. Скрипниченко, К.А. Мулаева</i> Возможности ультразвукового исследования в диагностике фолликулярных образований щитовидной железы | 81 |
| <i>А.Ю. Шуринов, Е.В. Бородавина</i> Динамический контроль после радиойодобласти при дифференцированном раке щитовидной железы: взгляд радиолога | 91 |
| <i>Д.Д. Долидзе, А.В. Шабунин, С.Д. Кованцев, З.А. Багателия, Ю.Н. Кобзев, Д.Л. Ротин, К.А. Мулаева, М.В. Ковалева</i> Молекулярный профиль фолликулярных образований щитовидной железы | 102 |

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

| | |
|--|-----|
| <i>А.Л. Кожанов, Л.Г. Кожанов, А.М. Ковригина, Н.С. Черноталова</i> Миелоидная саркома гортани как манифестация терминальной стадии миелопролиферативного заболевания | 110 |
| <i>А.Л. Пылев, Д.С. Романов, Н.В. Ласунин, Д.А. Балаева, М.П. Казаков</i> Анапластический рак щитовидной железы: возможности онколога на сегодняшний день | 116 |

ЮБИЛЕЙ

| | |
|---|-----|
| Андрею Владимировичу ВАЖЕНИНУ – 65 лет! | 126 |
|---|-----|

| | |
|------------------------|-----|
| ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ | 128 |
|------------------------|-----|

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF HEAD AND NECK TUMORS

| | |
|---|----|
| <i>A.G. Chyzh, A.G. Zhukovets, P.D. Demeshko, Yu.N. Grachev, S.L. Polyakov</i> Effectiveness of combined therapy for patients with brain metastasis | 10 |
| <i>G.B. Bechuk, A.M. Mudunov, M.Z. Dzhafarova, A.A. Bakhtin, O.A. Sapegina</i> Endoscopic dissection of the infraorbital canal in patients with sinonasal inverted papilloma | 19 |
| <i>N.V. Severskaya, I.V. Chebotareva, N.V. Zhelonkina, M.I. Ryzhenkova, A.A. Ilyin, S.A. Ivanov, A.D. Kaprin</i> Thyroglobulin measurement in the needle washout for diagnosis of lymph node metastases of differentiated thyroid cancer | 32 |
| <i>M.A. Kropotov, L.P. Yakovleva, D.A. Safarov, O.A. Saprina, D.A. Gavrishchuk, M.S. Tigrov</i> Use of reconstruction plate in surgical treatment of primary and secondary tumors of the mandible | 41 |
| <i>A.V. Kaminskii, N.P. Zverev, A.A. Liakhovets, D.R. Naskhletashvili, M.A. Gairian, A.A. Isaev, D.N. Khmelkova, I.L. Plaksa</i> The role of complete exomic sequencing in the administration of targeted drugs in patients with multiform glioblastoma | 51 |

ORIGINAL REPORT

| | |
|---|----|
| <i>G.A. Tkachenko, T.I. Grushina, Yu.V. Alymov, S.O. Podvyaznikov</i> Psychological assistance to patients with thyroid cancer | 59 |
| <i>K.S. Titov, A.A. Markin, E.I. Schurygina, N.S. Karnaukhov, D.A. Zaryanov, D.N. Bubenko</i> Morphological and immunohistochemical analysis of tumor-infiltrating lymphocytes, M2 macrophages, BCL 6 and SOX10 in the tumor microenvironment of nodular cutaneous melanoma | 65 |
| <i>P.G. Gabay, B.Sh. Kamolov</i> Problems in preparation of legally binding documents for oncological and palliative patients and their solutions | 75 |

REVIEW REPORT

| | |
|---|-----|
| <i>D.D. Dolidze, Z.A. Bagatelia, A.Yu. Lukin, S.D. Covantsev, T.V. Shevyakova, N.V. Pichugina, D.M. Skripnichenko, K.A. Mulaeva</i> The possibilities of ultrasound imaging in the diagnosis of follicular neoplasia of the thyroid gland | 81 |
| <i>A.Yu. Shurinov, E.V. Borodavina</i> Follow-up after radioiodine remnant ablation in differentiated thyroid cancer: the view of nuclear medicine physician | 91 |
| <i>D.D. Dolidze, A.V. Shabunin, S.D. Covantsev, Z.A. Bagateliya, Yu.N. Kobzev, D.L. Rotin, K.A. Mulaeva, M.V. Kovaleva</i> Molecular profile of follicular tumors of the thyroid gland | 102 |

CLINICAL CASE

| | |
|---|-----|
| <i>A.L. Kozhanov, L.G. Kozhanov, A.M. Kovrigina, N.S. Chernotalova</i> Myeloid sarcoma of the larynx as manifestation of the terminal stage of myeloproliferative disease | 110 |
| <i>A.L. Pylev, D.S. Romanov, N.V. Lasunin, D.A. Balaeva, M.P. Kazakov</i> Anaplastic thyroid cancer: current capabilities of an oncologist | 116 |

JUBILEE

| | |
|---|-----|
| Andrey Vladimirovich VAZHENIN is 65! | 126 |
|---|-----|

| | |
|--------------------------------------|-----|
| INFORMATION FOR AUTHORS | 128 |
|--------------------------------------|-----|

DOI: 10.17650/2222-1468-2023-13-1-10-18



Эффективность комбинированной терапии у пациентов с метастатическим поражением головного мозга

А.Г. Чиж¹, А.Г. Жуковец², П.Д. Демешко¹, Ю.Н. Грачев¹, С.Л. Поляков¹

¹ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»; Республика Беларусь, 223040 Минская обл., Минский р-н, аг. Лесной;

²ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»; Республика Беларусь, 220013 Минск, ул. П. Бровки 3, корп. 3

Контакты: Андрей Георгиевич Чиж chizhag@gmail.com

Введение. В последние годы отмечается повышение выявляемости внутрочерепных метастазов. У пациентов с ограниченным поражением головного мозга и контролируемым экстракраниальным опухолевым процессом достижение локального контроля после хирургической резекции является приоритетной задачей. Ввиду высокого риска развития рецидивов удаление метастазов необходимо комбинировать с другими методами.

Цель – изучить показатели и факторы прогноза общей выживаемости (ОВ) у пациентов с единичными метастазами в головном мозге после комбинированного лечения.

Материалы и методы. Проанализированы результаты хирургического и комбинированного лечения 196 пациентов, имевших от 1 до 3 метастазов в головном мозге. У всех больных на момент начала терапии не было зафиксировано экстракраниального прогрессирования или имелись резервы системного лечения. Изучены показатели ОВ и определены прогностические факторы после проведения лечения.

Результаты. Медиана ОВ в исследуемой когорте составила 16,9 мес. Наилучшие показатели ОВ получены у пациентов с метастазами рака почки (медиана ОВ 32,5 мес). Медианы ОВ больных немелкоклеточным раком легкого, раком молочной железы, меланомой и другими опухолями составили 18,8; 19,9; 11,0 и 15,3 мес соответственно. Независимыми факторами, влиявшими на показатели ОВ, являлись возраст пациента (старше или младше 65 лет), факт продолжения локальной терапии при прогрессировании опухолевого процесса в головном мозге (хирургическое вмешательство, стереотаксическая радиохирugia), использование цисплатина у больных с метастазами немелкоклеточного рака легкого.

Заключение. Комбинированное лечение при метастазах в головном мозге обеспечивает удовлетворительные показатели ОВ у пациентов с контролируемым экстракраниальным процессом. Использование цисплатина в составе такой терапии у больных с метастазами немелкоклеточного рака легкого обеспечивает статистически значимое повышение этих показателей.

Ключевые слова: метастатическое поражение головного мозга, локальная химиотерапия, цисплатин

Для цитирования: Чиж А.Г., Жуковец А.Г., Демешко П.Д. и др. Эффективность комбинированной терапии у пациентов с метастатическим поражением головного мозга. Опухоли головы и шеи 2023;13(1):10–8. DOI: 10.17650/2222-1468-2023-13-1-10-18

Effectiveness of combined therapy for patients with brain metastasis

A.G. Chyzh¹, A.G. Zhukovets², P.D. Demeshko¹, Yu.N. Grachev¹, S.L. Polyakov¹

¹N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus; Lesnoy 223040, Minsk District, Republic of Belarus;

²Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education; Bld. 3, 3 Brovki St., Minsk 220013, Republic of Belarus

Contacts: Andrey Georgievich Chyzh chizhag@gmail.com

Introduction. Incidence of brain metastases rises in recent years. Local control after surgical resection of brain metastases is a priority for patients with limited intracranial disease and controlled primary tumor. Surgery should be combined with other methods because of the high risk of local recurrences.

Aim. To analyze the overall survival (OS) and influencing factors for patients with brain metastasis after combined therapy.

Materials and methods. The retrospective study included 196 patients with stable systemic cancer or available systemic therapy in cases of progressive disease. All patients had from 1 to 3 brain metastasis. Overall survival and influencing factors after surgical and combined therapy were analysed.

Results. Median OS for the entire cohort was 16.9 months. The highest levels of OS were achieved for patients with renal cancer (median OS 32.5 months). For patients with non-small cell lung cancer, breast cancer, melanoma and other cancers OS were 18.8; 19.9; 11.0 and 15.3 months, appropriately. Age, continuation of local therapy in brain (surgical intervention, stereotactic radiosurgery), using of the cisplatin for patients with non-small lung cancer brain metastasis were independent factors that have influenced OS.

Conclusion. Application of combined therapy for brain metastasis can provide reasonable OS for patients with controlled systemic disease. Using of the cisplatin as a part of combined therapy provide statistically meaningful rise in OS for patients with non-small lung cancer brain metastasis.

Keywords: brain metastasis, local chemotherapy, cisplatin

For citation: Chyzh A.G., Zhukovets A.G., Demeshko P.D. et al. Effectiveness of combined therapy for patients with brain metastasis. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2023;13(1):10–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2023-13-1-10-18

Введение

В последние годы на фоне увеличения продолжительности жизни онкологических пациентов наблюдается значительный рост выявляемости метастатического поражения головного мозга, что связано с ранней диагностикой, повышением возможностей нейровизуализации, более эффективным лечением первичных опухолей, в том числе с использованием таргетных препаратов [1]. При этом развитие метастазов в головном мозге сопряжено с высокой смертностью и значительно влияет на функциональный статус и качество жизни больных [2]. Так, исследования на больших выборках (около 2000 пациентов) показали, что при продолжении специального лечения общая выживаемость (ОВ) составила всего 4,5–6,5 мес [3, 4]. По данным ряда исследований, средняя 2-летняя выживаемость больных с метастатическим поражением головного мозга равна 8,1 % и варьирует от 1,7 % при метастазах мелкоклеточного рака легких до 23,9 % при метастазах рака яичников [4]. Только у небольшого числа пациентов отмечено более благоприятное течение заболевания: в 2,9 % случаев ОВ составила >5 лет, в 1,2 % – >10 лет [5].

Очевидно, что популяция пациентов с метастазами в головном мозге является разнородной по многим показателям. В связи с этим обоснован индивидуализированный подход к лечению, базирующийся на определении прогностических факторов заболевания. Выбор более агрессивной тактики терапии оправдан в случаях с доминантным поражением головного мозга и ограниченным числом метастазов [6]. В такой ситуации первоочередным является достижение локального контроля над метастатическим поражением головного мозга, что, однако, затрудняется высокой частотой рецидивов (до 47 % при 1-летнем сроке наблюдения, до 59 % при 2-летнем периоде наблюдения) и частой лептоменингеальной диссеми-

нацией после хирургического лечения (13–35 % случаев) [7, 8].

С целью улучшения локального контроля над заболеванием используются комбинации методов (хирургическое вмешательство, стереотаксическая радиохирurgia (СРХ), облучение всего головного мозга (ОВГМ), локальная и системная химиотерапия).

С учетом вышеизложенного **цель исследования** – оценка показателей ОВ у пациентов с единичными метастазами в головном мозге после комбинированного лечения, а также анализ влияния на ОВ различных прогностических факторов.

Материалы и методы

Материалом для ретроспективного анализа послужили данные 196 пациентов, прооперированных в Республиканском научно-практическом центре онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова (Республика Беларусь) в период с 2011 по 2020 г. по поводу метастатического поражения головного мозга. Критериями включения больных в исследование являлись:

- не более 3 метастазов в головном мозге и возможность хирургического лечения (хирургическая доступность опухоли, отсутствие противопоказаний к анестезиологическому пособию);
- отсутствие экстракраниальных метастазов или наличие резервов системной терапии при экстракраниальных метастазах;
- проведенное радикальное лечение по поводу первичной опухоли или наличие резервов лечения.

Общая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Всем пациентам исследуемой когорты проведено хирургическое лечение, заключавшееся в удалении 1 или более метастазов в головном мозге. Операции выполнялись с использованием нейронавигационной

Таблица 1. Общая характеристика пациентов, включенных в исследование ($n = 196$)

Table 1. General characteristics of the patients included in the study ($n = 196$)

| Показатель Parameter | Число пациен- тов, абс. (%) Number of pa- tients, abs. (%) |
|---|---|
| Пол: Sex: | |
| мужской male | 111 (57,0) |
| женский female | 85 (43,0) |
| Возраст, лет: Age, years: | |
| медиана median | 57 (28,0–83,0) |
| <65 | 143 (73,0) |
| >65 | 53 (27,0) |
| Первичная опухоль: Primary cancer: | |
| немелкоклеточный рак легкого non-small cell lung cancer | 60 (30,6) |
| рак молочной железы breast cancer | 45 (23,0) |
| рак почки kidney cancer | 27 (13,8) |
| меланома melanoma | 21 (10,7) |
| другое other | 43 (21,9) |
| колоректальный рак colorectal cancer | 13 |
| рак желудка и пищевода gaster and oesophageal cancer | 3 |
| рак шейки и тела матки, рак яичников cervical and uterine body cancer, ovarian cancer | 10 |
| саркомы sarcomas | 2 |
| рак щитовидной железы thyroid cancer | 1 |
| рак предстательной железы prostate cancer | 1 |
| мелкоклеточный рак легкого small-cell lung cancer | 9 |
| рак надпочечника adrenal cancer | 1 |
| первичный очаг не установлен the primary focus is not established | 2 |
| рак лор-органов cancer of ENT-organs | 1 |
| Число метастазов на момент первой операции у 1 пациента: Number of metastases at the time of the first surgery in one patient: | |
| 1 | 155 (79,1) |
| 2 | 32 (16,3) |
| 3 | 9 (4,6) |
| Локализация метастазов: Location of metastases: | |
| супратенториальная supratentorial | 152 (77,6) |
| инфратенториальная infratentorial | 44 (22,4) |

| | |
|---|------------|
| Адьювантное облучение всего головного мозга после операции: Adjuvant whole-brain radiotherapy after surgery: | |
| да yes | 105 (53,6) |
| нет no | 91 (46,4) |
| Локальные методы лечения (стереотаксическая радиохирurgia, повторная хирургия): Local therapy (stereotactic radiosurgery, repeated surgery): | |
| да yes | 76 (38,8) |
| нет no | 120 (61,2) |
| Локальная химиотерапия цисплатином: local chemotherapy with cisplatin: | |
| да yes | 47 (24,0) |
| нет no | 149 (76,0) |

станции, операционного микроскопа, в ряде случаев (отсутствие четких границ, мягкая консистенция опухоли) применялся ультразвуковой диссектор-аспиратор. При удалении метастазов, локализованных в функционально значимых зонах, где требовалось планирование проекции хирургического доступа, проводились магнитно-резонансная трактография и нейрофизиологический мониторинг. При наличии технической возможности метастаз удаляли единым блоком.

Локальная химиотерапия путем имплантации в ложе удаленных метастазов цисплатина (иммобилизованная на окисленной целлюлозе цис-диаминдихлорплатина) с покрытием всей полости резекции выполнена 47 (24,0 %) пациентам. Доза цисплатина не превышала 45 мг.

В зависимости от количества метастазов в головном мозге использовались следующие подходы: 1) удаление всех метастазов с локальной химиотерапией и без нее (184 (94,4 %) случая), 2) удаление наиболее крупного метастаза и использование СРХ в отношении оставшихся метастазов (11 (5,6 %) случаев).

При наличии 2 метастазов все они были удалены хирургически в 26 случаях (81,2 %), 1 метастаз – в 6 (18,8 %) случаях; при наличии 3 метастазов все они были удалены в 4 (44,4 %) случаях, 2 метастаза – в 1 (11,2 %), 1 метастаз – в 4 (44,4 %).

Макроскопически полное удаление метастазов в головном мозге (по данным послеоперационной нейровизуализации) выполнено у 89,8 % пациентов. При этом локальные рецидивы после полного хирургического удаления развились в 29,0 % случаев, лептотемингеальное прогрессирование – в 8,0 %. Появление новых паренхиматозных метастазов в головном мозге отмечено у 28,6 % пациентов. Таким образом, общая

доля больных с прогрессированием процесса в головном мозге после проведения первичного лечения составила 55,6 %.

При развитии локального рецидива и появлении новых метастазов пациентам проводили повторное оперативное вмешательство (23,0 % всех больных). Также использовалась СРХ (26,0 % всех пациентов) или комбинация методов. Спасительное ОВГМ применялось при вторичном лептоменингеальном поражении и невозможности проведения локальных методов лечения (13,3 % случаев).

За начало наблюдения принималась дата 1-й операции, конечной точкой исследования считалась смерть пациента от любой причины. Оценка ОВ была проведена с применением метода Каплана–Майера, статистических различий – с помощью логрангового теста. Данные пациентов, которые были живы на момент анализа, рассматривались как цензурированные.

Таблица 2. Моновариантный регрессионный анализ влияния различных показателей на общую выживаемость после хирургического лечения метастазов

Table 2. Univariate analysis of parameters influencing overall survival after brain metastasis surgery

| Показатель Parameter | Медиана общей выживаемости, мес Median overall survival, months | <i>p</i> |
|--|--|----------|
| Пол: Sex: мужской male женский female | 17,0 19,5 | 0,1 |
| Возраст, лет: Age, years: <65 >65 | 20,5 14,9 | 0,014 |
| Первичная опухоль: Primary cancer: немелкоклеточный рак легкого non-small cell lung cancer рак молочной железы breast cancer рак почки kidney cancer меланома melanoma другие other | 18,8 19,9 32,5 11,0 15,3 | 0,03 |
| Число метастазов на момент первой операции у 1 пациента: Number of metastases at the time of the first surgery in one patient: 1 2 3 | 18,8 19,5 13,4 | 0,9 |

Для оценки потенциального влияния различных факторов на ОВ выполнен моновариантный анализ с использованием непараметрической модели пропорциональных рисков Кокса. В мультивариантную модель были включены показатели с наиболее значимым влиянием на выживаемость в монофакторном анализе ($p < 0,1$). Для изученных факторов вычислены относительный риск, его 95 % доверительный интервал и статистическая значимость (p).

Для статистического анализа был использован программный комплекс SPSS Statistics версии 24.0 для Microsoft Windows (SPSS inc., Чикаго, Иллинойс, США).

Результаты

Послеоперационные осложнения диагностированы в 7,7 % случаев. При этом кровоизлияние в полость резекции наблюдалось у 3,6 % пациентов (ни в одном случае не потребовалось повторного хирургического

| | | |
|---|--------------|-------|
| Продолжение локальной терапии в головном мозге (стереотаксическая радиохирургия, повторные операции): Continuation of the local therapy (stereotactic radiosurgery, repeated surgery): да yes нет no | 14,0 26,8 | 0,003 |
| Локальная химиотерапия: Local chemotherapy: да yes нет no | 16,5 31,0 | 0,07 |
| Адьювантное облучение всего головного мозга после операции Adjuvant whole-brain radiotherapy after surgery: да yes нет no | 15,3 19,9 | 0,36 |
| Спасительное облучение всего головного мозга после операции: Salvage whole-brain radiotherapy after surgery: да yes нет no | 22,6 18,8 | 0,29 |
| Локализация метастазов: location of metastases: супратенториальная supratentorial инфратенториальная infratentorial | 18,8 15,3 | 0,9 |

вмешательства), менингит — у 2,0 % пациентов, грубая неврологическая симптоматика — у 1,5 %, выраженный локальный отек головного мозга — у 0,5 %.

Медиана ОВ в общей когорте составила 16,9 мес, 1-, 2- и 3-летняя выживаемость — $64,0 \pm 3,4$; $34,0 \pm 3,3$ и $25,0 \pm 3,0$ % соответственно.

При проведении сравнительного анализа в качестве изучаемых факторов выступали пол, возраст пациентов, локализация первичного опухолевого очага, число метастазов на момент 1-й операции, факт продолжения локальной терапии в головном мозге, применение локальной химиотерапии, адьювантного и спасительного ОВГМ, супра- или инфратенториальная локализация метастазов.

В табл. 2 представлены результаты моновариантного регрессионного анализа влияния различных показателей на ОВ.

Согласно данным, представленным в табл. 2, в однофакторном анализе статистически значимую ассоциацию с ОВ продемонстрировали следующие анализируемые показатели: первичный источник метастаза, возраст пациента, продолжение локальной терапии (СРХ и/или повторные операции), локальная химиотерапия цисплатином.

Показатели с наиболее значимым влиянием на выживаемость в монофакторном анализе ($p < 0,1$) включены в многофакторный анализ (метод принудительного включения переменных в модель) (табл. 3).

Согласно результатам многофакторного анализа статистически значимое влияние на риск смерти оказывали такие показатели, как возраст пациента, факт продолжения локальной терапии, применение локальной химиотерапии.

В табл. 4 представлены результаты анализа влияния локальной химиотерапии цисплатином на ОВ в подгруппах пациентов в зависимости от первичного источника метастазирования.

По результатам подгруппового анализа выявлено статистически значимое повышение показателей ОВ в подгруппе пациентов с метастазами немелкоклеточного рака легкого. Для других типов первичных опухолей значимого улучшения ОВ обнаружено не было. При этом известно, что цисплатин используется для терапии немелкоклеточного рака легкого. Это может объяснять его эффективность в лечении метастазов данного морфологического типа опухоли.

Также проведен анализ влияния локальной химиотерапии цисплатином на частоту развития местного рецидива (в полости резекции и прилежащих мозговых оболочках). Согласно полученным данным в подгруппе локальной химиотерапии местный рецидив возникал в 26,8 % случаев, а в подгруппе без нее — в 37,6 % случаев. Однако выявленная тенденция не достигла статистической значимости ($p = 0,1$), что может быть обусловлено отсутствием данных нейровизуализации у достаточного количества пациентов.

Таблица 3. Многофакторный анализ влияния различных показателей на общую выживаемость после хирургического лечения метастазов

Table 3. Multivariate analysis of parameters influencing overall survival after brain metastasis surgery

| Показатель Parameter | Результаты регрессионного анализа Regression analysis results | | |
|--|--|---------|--------------|
| | ОР | 95 % ДИ | <i>p</i> |
| Первичная опухоль: Primary cancer: немелкоклеточный рак легкого non-small cell lung cancer рак молочной железы breast cancer рак почки kidney cancer меланома melanoma другое other | 1,0 | 0,9–1,2 | 0,621 |
| Возраст, лет: Age, years: <65 против >65 <65 versus >65 | 1,5 | 1,1–2,2 | 0,028 |
| Продолжение локальной терапии в головном мозге (стереотаксическая радиохирургия, повторные операции): Continuation of the local therapy stereotactic radiosurgery, repeated surgery): да/нет yes/no | 0,6 | 0,4–0,8 | 0,001 |
| Локальная химиотерапия: Local chemotherapy: да/нет yes/no | 0,7 | 0,4–1,1 | 0,045 |

Примечание. ОР — отношение рисков; ДИ — доверительный интервал. Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия.

Note. OR — risk ratio; CI — confidence interval. Statistically significant differences are highlighted in bold.

Общая выживаемость в зависимости от первичного источника метастазирования (по методу Каплана–Майера) представлена на рис. 1.

Наилучшие показатели выживаемости были получены у пациентов с метастазами рака почки (медиана ОВ 32,5 мес, 1- и 3-летняя выживаемость $85,2 \pm 3,6$ и $44,4 \pm 5,6$ % соответственно), рака молочной железы (медиана ОВ 19,9 мес, 1- и 3-летняя выживаемость $62,2 \pm 4,9$ и $33,3 \pm 4,8$ % соответственно), а также рака легкого (медиана ОВ 18,8 мес, 1- и 3-летняя выживаемость $71,7 \pm 4,5$ и $26,7 \pm 4,5$ % соответственно). При этом при проведении попарного сравнения статистически значимая разница отсутствовала ($p = 0,8$).

Медианы ОВ пациентов с меланомой и другими опухолями составили 11,0 и 15,3 мес соответственно

Таблица 4. Влияние локальной химиотерапии цисплатином на показатели общей выживаемости в подгруппах пациентов в зависимости от первичного источника метастазирования (по методу Каплана–Майера)

Table 4. Influence of local chemotherapy on overall survival depending on the primary source of brain metastasis (Kaplan–Mayer method).

| Первичная опухоль Primary cancer | Медиана общей выживаемости Median overall survival | 95 % ДИ | <i>P</i> _{log-rank} |
|---|---|-----------|------------------------------|
| Немелкоклеточный рак легкого: Lung cancer: с локальной химиотерапией with local chemotherapy | 14,3 | 10,2–18,4 | 0,006 |
| без локальной химиотерапии without local chemotherapy | 48,1 | 25,6–70,6 | |
| Рак молочной железы: Breast cancer: с локальной химиотерапией with local chemotherapy | 19,7 | 10,8–28,6 | 0,6 |
| без локальной химиотерапии without local chemotherapy | 20,5 | 0,0–43,1 | |
| Меланома: Melanoma: с локальной химиотерапией with local chemotherapy | 10,7 | 6,2–15,3 | 0,8 |
| без локальной химиотерапии without local chemotherapy | 16,8 | 0,3–33,3 | |
| Рак почки: Kidney cancer: с локальной химиотерапией with local chemotherapy | 32,6 | 10,0–55,2 | 0,4 |
| без локальной химиотерапии without local chemotherapy | 22,9 | 11,6–34,1 | |
| Другие опухоли Other tumors: с локальной химиотерапией with local chemotherapy | 15,3 | 11,9–18,7 | 0,5 |
| без локальной химиотерапии without local chemotherapy | 15,7 | 12,2–18,3 | |

Примечание. ДИ – доверительный интервал. Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия.

Note. CI – confidence interval. Statistically significant differences are highlighted in bold.

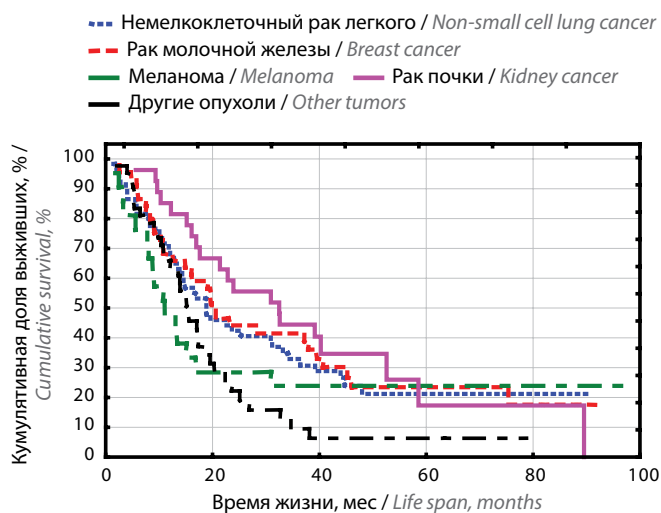


Рис. 1. Общая выживаемость в зависимости от первичного источника метастазирования

Fig. 1. Overall survival depending on the primary source of metastasis

(1-летняя выживаемость $47,6 \pm 5,1$; $23,8 \pm 4,4$ мес соответственно, 3-летняя – $60,5 \pm 5,0$ и $7,0 \pm 2,6$ мес соответственно) и также статистически значимо не отличались друг от друга ($p < 0,1$).

Согласно полученным данным ОВ в значительной мере коррелировала с возможностью продолжения локального лечения, в том числе повторных операций и СРХ (по поводу рецидивов и новых метастазов) (рис. 2).

Кроме того, отмечена связь ОВ с возрастом пациентов при разделении их на 2 группы (старше и младше 65 лет) (рис. 3). На рис. 4–8 показана зависимость ОВ от применения цисплатина в подгруппах пациентов с метастазами немелкоклеточного рака легкого, рака молочной железы, меланомы, рака почки, первичных опухолей других локализаций.

Обсуждение

Проведенный нами анализ подтверждает возможность достижения относительно высоких значений ОВ

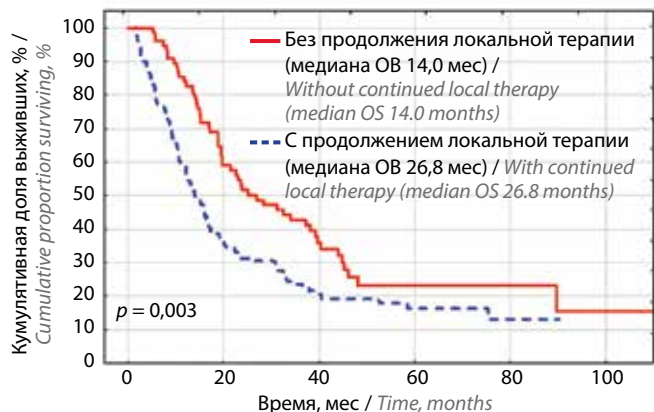


Рис. 2. Общая выживаемость (ОВ) в зависимости от факта продолжения локальной терапии в головном мозге

Fig. 2. Overall survival (OS) depending on the fact of continuation of local therapy

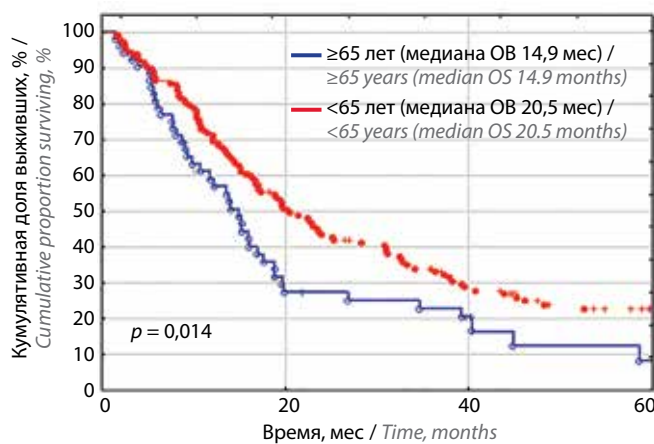


Рис. 3. Общая выживаемость (ОВ) в зависимости от возраста пациентов

Fig. 3. Overall survival (OS) depending on the age of patients

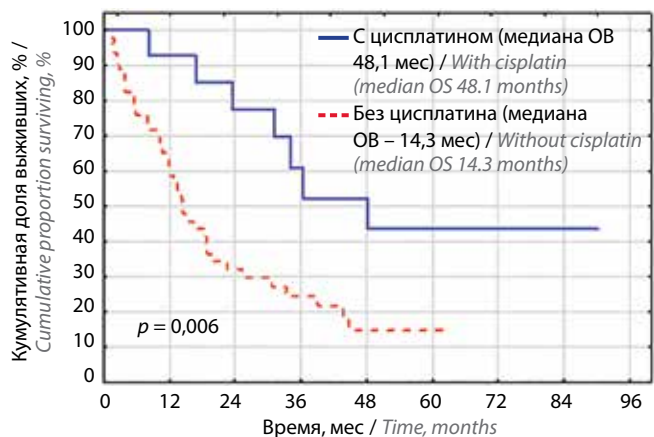


Рис. 4. Общая выживаемость (ОВ) в зависимости от применения цисплатина в группе пациентов с метастазами немелкоклеточного рака легкого

Fig. 4. Overall survival (OS) depending on the use of cisplatin in a group of patients with metastases of non-small cell lung cancer

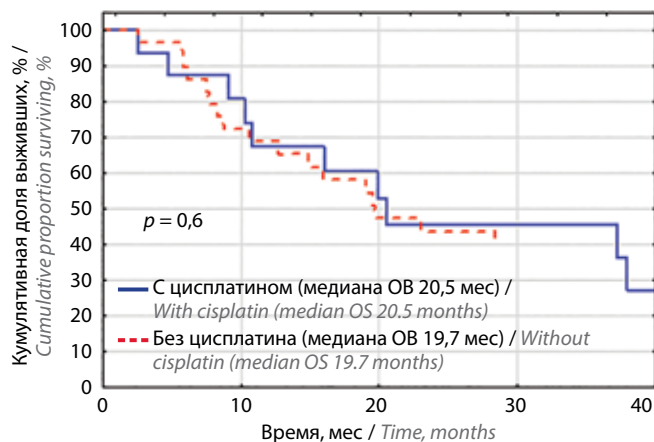


Рис. 5. Общая выживаемость (ОВ) в зависимости от применения цисплатина в группе пациентов с метастазами рака молочной железы

Fig. 5. Overall survival (OS) depending on the use of cisplatin in a group of patients with breast cancer metastases

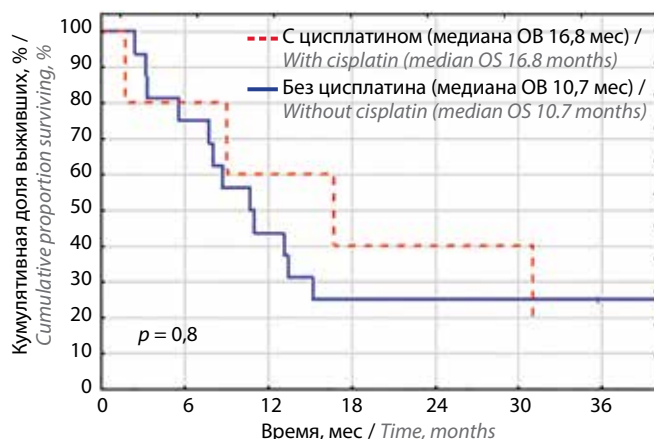


Рис. 6. Общая выживаемость (ОВ) в зависимости от применения цисплатина в группе пациентов с метастазами меланомы

Fig. 6. Overall survival (OS) depending on the use of cisplatin in a group of patients with melanoma metastases

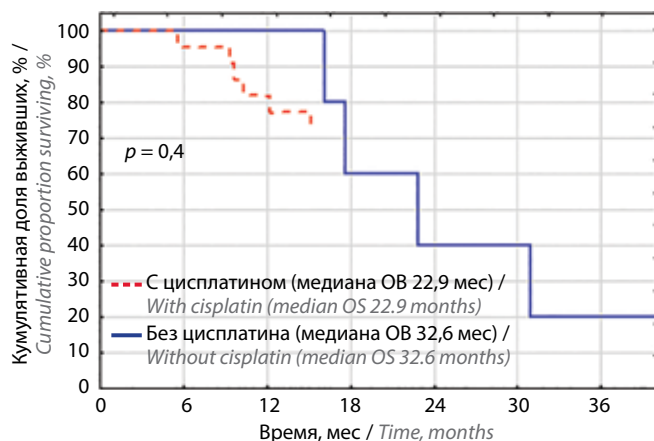


Рис. 7. Общая выживаемость (ОВ) в зависимости от применения цисплатина в группе пациентов с метастазами рака почки

Fig. 7. Overall survival (OS) depending on the use of cisplatin in a group of patients with kidney cancer metastases

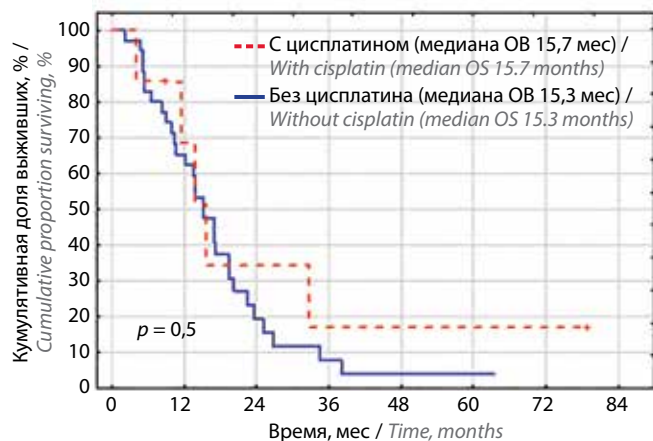


Рис. 8. Общая выживаемость (ОВ) в зависимости от применения цисплатина в группе пациентов с метастазами первичных опухолей других локализаций

Fig. 8. Overall survival (OS) depending on the use of cisplatin in a group of patients with metastases of primary tumors of other locations

при хирургическом лечении пациентов с ограниченным числом метастазов в головном мозге (1–3) при небольшом количестве осложнений (7,7 % случаев) и отсутствии 1-месячной летальности, что соответствует данным литературы (по наблюдениям S.H. Paek, летальность после операции и развитие грубых неврологических осложнений составляют 2 и 6 % соответственно) [9].

В случае наличия метастазов, вызывающих выраженный масс-эффект, хирургическое лечение позволяет улучшить неврологический и функциональный статусы пациентов и обеспечить таким образом возможность дальнейшей терапии [10].

Течение метастатического процесса в головном мозге зависит от многих факторов, при этом одним из основных является тип первичной опухоли. Наиболее высокие показатели ОВ в нашем наблюдении отмечались при лечении метастазов рака почки (медиана ОВ 32,5 мес). Полученные данные относительно показателей ОВ и факторов прогноза сопоставимы с результатами исследований, однако имеются некоторые особенности, связанные предположительно как с ретроспективным характером исследования и структурой анализируемой группы пациентов, так и с возможностями системной лекарственной терапии.

В нашем исследовании локальные рецидивы после полного хирургического удаления метастаза выявлены в 29,0 % случаев, а частота лептоменингеального прогрессирования составила 8,0 % за весь период наблюдения. По данным мировой литературы, локальный рецидив возникает у 47 % пациентов при 1-летнем периоде наблюдения и у 59 % – при 2-летнем периоде наблюдения [7, 11, 12].

На микроскопическом уровне развитие рецидивов метастазов объясняется опухолевой инфильтрацией прилежащей ткани мозга, степень которой зависит от гистологического типа новообразования. Для агрес-

сивных опухолей она достигает 3 мм от краев хирургического ложа [13].

При этом именно локальное прогрессирование во многом предопределяет дальнейший прогноз заболевания и требует поиска эффективных методик лечения. Так, использование адъювантного ОВГМ позволяет добиться снижения частоты рецидивов [14]. В то же время ОВГМ сопряжено с неблагоприятными последствиями для когнитивного статуса и снижением качества жизни пациентов. Актуальным является поиск альтернативных методик, позволяющих улучшить степень локального контроля в головном мозге при его метастатическом поражении.

Возможным решением данной проблемы является применение локальной химиотерапии. В нашем исследовании был использован цисплатин – один из ключевых компонентов химиотерапии рака легкого. По нашим данным, в подгруппе пациентов с метастазами рака легкого при использовании локальной химиотерапии ОВ составила 48,1 мес, что статистически значимо отличается от ОВ в подгруппе пациентов без использования локальной химиотерапии (14,3 мес, $p = 0,006$). Кроме того, была выявлена тенденция к снижению частоты развития местных рецидивов после удаления метастазов при применении локальной химиотерапии.

Для метастазов других первичных опухолей статистически значимого влияния на показатели ОВ при применении локальной химиотерапии достигнуто не было, что говорит о вероятной химиорезистентности опухолевых клеток к цисплатину в указанных подгруппах. В связи с этим актуальным является поиск эффективных методик комбинированной терапии метастазов этих периспользование предоперационной СРХ, что требует дальнейших исследований.

Заключение

Проведение комбинированного лечения при метастазах в головном мозге вне зависимости от вида первичной опухоли обеспечивает удовлетворительные показатели ОВ у пациентов с контролируемым экстракраниальным процессом: медиана ОВ в общей когорте составила 16,9 мес, 1-, 2- и 3-летняя выживаемость – $64,0 \pm 3,4$ %; $34,0 \pm 3,3$ и $25,0 \pm 3,0$ % соответственно.

Использование цисплатина в составе комбинированной терапии у пациентов с метастазами немелкоклеточного рака легкого обеспечивает статистически значимое повышение показателей ОВ: так, медиана ОВ при использовании локальной химиотерапии составила 48,1 мес по сравнению с 14,3 мес в подгруппе без локальной химиотерапии ($p_{\log\text{-rank}} = 0,006$).

Продолжение локальной терапии в головном мозге по поводу рецидивов и появления новых метастазов значимо влияет на ОВ пациентов (при проведении многофакторного регрессионного анализа $p = 0,001$).

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

1. Tabouret E., Chinot O., Metellus P. et al. Recent trends in epidemiology of brain metastases: an overview. *Anticancer Res* 2012;32(11):4655–62.
2. Langer C.J., Mehta M.P. Current management of brain metastases, with a focus on systemic options. *J Clin Oncol* 2005;23(25):6207–19. DOI: 10.1200/JCO.2005.03.145
3. Barnholtz-Sloan J.S., Yu C., Sloan A.E. et al. A nomogram for individualized estimation of survival among patients with brain metastasis. *Neurooncol* 2012;14(7):910–8. DOI: 10.1093/neuonc/nos087
4. Kotecha R., Vogel S., Suh J.H. et al. A cure is possible: a study of 10-year survivors of brain metastases. *J Neurooncol* 2016;129(3):545–55. DOI: 10.1007/s11060-016-2208-8
5. Hall W.A., Djalilian H.R., Nussbaum E.S., Cho K.H. Long-term survival with metastatic cancer to the brain. *Med Oncol* 2000;17(4):279–86. DOI: 10.1007/BF02782192
6. Sperduto P.W., Chao S.T., Sneed P.K. et al. Diagnosis-specific prognostic factors, indexes, and treatment outcomes for patients with newly diagnosed brain metastases: a multi-institutional analysis of 4,259 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77(3):655–61. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.08.025
7. Mahajan A., Ahmed S., McAleer M.F. Post-operative stereotactic radiosurgery versus observation for completely resected brain metastases: a single-centre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(8):1040–8. DOI: 10.1016/S1473-2045(17)30414-X
8. Johnson M.D., Avkshtol V., Baschnagel A.M. et al. Surgical resection of brain metastases and the risk of leptomeningeal recurrence in patients treated with stereotactic radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;94(3):537–43. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2015.11.022
9. Paek S.H., Audu P.B., Sperling M.R. et al. Reevaluation of surgery for the treatment of brain metastases: review of 208 patients with single or multiple brain metastases treated at one institution with modern neurosurgical techniques. *Neurosurgery* 2005;56(5):1021–34.
10. Schödel P., Schebesch K.-M., Brawanski A. et al. Surgical resection of brain metastases-impact on neurological outcome. *Int J Mol Sci* 2013;14(5):8708–18. DOI: 10.3390/ijms14058708
11. Patchell R.A., Tibbs P.A., Regine W.F. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial. *JAMA* 1998;280(17):1485–9. DOI: 10.1001/jama.280.17.1485
12. Patel T.R., Knisely J.P., Chiang V.L. Management of brain metastases: Surgery, radiation, or both? *Hematol Oncol Clin North Am* 2012;26(4):933–47. DOI: 10.1016/j.hoc.2012.04.008
13. Berghoff A.S., Rajky O., Winkler F. et al. Invasion patterns in brain metastases of solid cancers. *Neuro Oncol* 2013;15:1664–72. DOI: 10.1093/neuonc/not112
14. Kocher M., Soffiatti R., Abacioglu U. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study. *J Clin Oncol* 2011;29(2):134–41. DOI: 10.1200/JCO.2010.30.1655

Вклад авторов

А.Г. Чиж: получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме, написание текста статьи;
А.Г. Жуковец, П.Д. Демешко: разработка концепции и дизайна исследования, научное редактирование, научное консультирование;
Ю.Н. Грачев, С.Л. Поляков: научное редактирование, научное консультирование.

Authors' contribution

A.G. Chyzh: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, reviewing publications on the article's theme, article writing;
A.G. Zhukovets, P.D. Demeshko: development of conception and study design, scientific editing, scientific advice;
Yu.N. Grachev, S.L. Polyakov: scientific editing, scientific advice.

ORCID авторов / ORCID of authors:

А.Г. Чиж / A.G. Chyzh: <https://orcid.org/0000-0003-0182-2308>
П.Д. Демешко / P.D. Demeshko: <https://orcid.org/0000-0002-1324-3656>
А.Г. Жуковец / A.G. Zhukovets: <https://orcid.org/0000-0001-5946-9100>

Конфликт интересов. 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

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова».

Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of the ethics of N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus.

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

Статья поступила: 01.07.2022. **Принята к публикации:** 10.10.2022.

Article submitted: 01.07.2022. **Accepted for publication:** 10.10.2022.

DOI: 10.17650/2222-1468-2023-13-1-19-31



Эндоскопическая диссекция подглазничного канала у пациентов с инвертированной синоназальной папилломой

Г.Б. Бебчук¹, А.М. Мудунов², М.З. Джафарова¹, А.А. Бахтин³, О.А. Сапегина³

¹Медицинский центр «Гута-Клиник»; Россия, 125047 Москва, ул. Фадеева, 4А;

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

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства» России; Россия, 123182 Москва, Волоколамское шоссе, 30, корп. 2

Контакты: Герман Борисович Бебчук hermanvsb@icloud.com

Введение. Синоназальная папиллома относится к группе доброкачественных новообразований. Стандартом лечения инвертированной синоназальной папилломы (ИСП) является хирургическое вмешательство. Новообразование преимущественно локализуется в верхнечелюстной пазухе (50,9 %). Инвертированная синоназальная папиллома, исходящая из верхнечелюстной пазухи, обладает агрессивными свойствами и может вызывать нарушения локальных анатомических структур, в частности – подглазничного канала.

Цель исследования – дать описательную характеристику структурных изменений подглазничного канала на фоне роста ИСП и определить оптимальный объем диссекции канала.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное исследование пациентов с ИСП. Из общей когорты ($n = 37$) для анализа были отобраны 15 пациентов с первичной локализацией инвертированной синоназальной папилломы в верхнечелюстной пазухе. Во всех случаях соблюдался единый алгоритм диагностики. Отдельно оценивалась анатомия подглазничного канала на основании данных предоперационного анализа компьютерной томографии околоносовых пазух и интраоперационного эндоскопического осмотра. Хирургическая тактика, применяемая во всех случаях, заключалась в эндоскопическом удалении ткани ИСП, идентификации и резекции зоны/зон роста новообразования, тотальном удалении мукопериоста и субпериостальной диссекции бором всех стенок верхнечелюстной пазухи. В ходе операции проводился забор материала для контрольного гистологического исследования.

Результаты. В 20 % случаев были обнаружены изменения стенок подглазничного канала в виде гиперостоза, эрозии и дегисценции. В 13,3 % случаев рост инвертированной синоназальной папилломы вызывал нарушения структуры стенок подглазничного канала. Во всех случаях данные компьютерной томографии совпали с результатами интраоперационной эндоскопической визуализации. Для удаления новообразования и патологически измененных стенок канала применялись трансназальные эндоскопические парциальные максиллэктомии 3-го или 4-го типов. Пациенты наблюдались в сроки от 1 года до 5 лет, средний период наблюдения составил 3 года. Резекция ИСП оказалась эффективной у всех пациентов, случаев рецидива отмечено не было.

Заключение. При локализации зоны роста ИСП в верхнечелюстной пазухе особое внимание следует уделять состоянию подглазничного канала. В исследовании продемонстрированы эффективность и универсальность реализованной хирургической тактики, обусловленные сочетанием полного удаления мукопериоста с субпериостальной диссекцией бором всех стенок верхнечелюстной пазухи.

Ключевые слова: инвертированная синоназальная папиллома, верхнечелюстная пазуха, подглазничный канал, трансназальная эндоскопическая парциальная максиллэктомия

Для цитирования: Бебчук Г.Б., Мудунов А.М., Джафарова М.З. и др. Эндоскопическая диссекция подглазничного канала у пациентов с инвертированной синоназальной папилломой. Опухоли головы и шеи 2023;13(1):19–31. DOI: 10.17650/2222-1468-2023-13-1-19-31

Endoscopic dissection of the infraorbital canal in patients with sinonasal inverted papilloma

G.B. Bebchuk¹, A.M. Mudunov², M.Z. Dzhabarova¹, A.A. Bakhtin³, O.A. Sapagina³

¹Medical Center “Guta-Clinic”; 4A Fadeev St., Moscow 125047, Russia;

²Lapino Clinical Hospital; 111 1st Uspenskoe Shosse, Lapino Village 143081, Odintsovo Dst., Moscow Region, Russia;

³National Medical Research Center of Otorhinolaryngology, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Bld. 2, 30 Volokolamskoe Shosse, Moscow 123182, Russia

Contacts: German Borisovich Bechuk *hermanvsb@icloud.com*

Introduction. Sinonasal papilloma is a benign tumor. The standard treatment for sinonasal inverted papilloma (SIP) is surgical intervention. The tumor is located primarily in the maxillary sinus (50.9 %). Sinonasal inverted papilloma originated from the maxillary sinus has aggressive characteristics and can dislodge local anatomical structures, infraorbital canal in particular.

Aim. To present a descriptive characteristic of structural changes in the infraorbital canal during SIP growth and determine the optimal volume of canal dissection.

Materials and methods. A retrospective study of patients with SIP was performed. From the total cohort ($n = 37$), 15 patients with primary localization of sinonasal inverted papilloma in the maxillary sinus were selected. In all cases, the same diagnostic algorithm was used. Separately, evaluation of infraorbital canal anatomy based on preoperative analysis of computed tomography of the paranasal sinuses and intraoperative endoscopic exam was performed. Surgical strategy used in all cases consisted of endoscopic SIP tissue removal, total resection of the mucoperiosteum and subperiosteal dissection of all walls of the maxillary sinus using a bur. During surgery material was collected for control histological examination.

Results. In 20 % of cases, changes in the walls of the infraorbital canal in the form of hyperostosis, erosion and dehiscence were observed. In 13.3 % of cases, growth of sinonasal inverted papilloma caused distortions in the structure of infraorbital canal walls. In all cases, computed tomography data showed the same results as intraoperative endoscopic visualization. For removal of the lesion and pathologically changed walls of the infraorbital canal, transnasal endoscopic partial maxillectomies (type 3 or 4) were performed. Follow-up duration varied between 1 and 5 years, mean follow-up duration was 3 years. SIP resection was effective in all patients, no recurrences were observed.

Conclusion. For SIPs growing in the maxillary sinus, condition of the infraorbital canal must be of special interest. The study showed the effectiveness and flexibility of the surgical strategy consisting of the combination of total mucoperiosteum resection with subperiosteal dissection of all walls of the maxillary sinus.

Keywords: sinonasal inverted papilloma, maxillary sinus, infraorbital canal, transnasal endoscopic partial maxillectomy

For citation: Bechuk G.B., Mudunov A.M., Dzhafarova M.Z. et al. Endoscopic dissection of the infraorbital canal in patients with sinonasal inverted papilloma. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2023;13(1):19–31. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2023-13-1-19-31

Введение

Синоназальная папиллома относится к группе доброкачественных новообразований и составляет 0,5–4 % всех первичных опухолей полости носа и околоносовых пазух (ОНП) [1]. В соответствии с наиболее актуальным изданием классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) выделяют 3 гистологических типа синоназальной папилломы: инвертированный, онкоцитарный и экзофитный. Инвертированный тип является наиболее распространенным [2]. Инвертированная синоназальная папиллома (ИСП) преимущественно локализуется в верхнечелюстной пазухе (ВЧП) (50,9 %), при этом наблюдается тенденция к экспансивному росту с распространением в несколько топографических областей [3]. В 36,9 % случаев ИСП исходит из медиальной стенки ВЧП, в то время как из верхней стенки – в 13,7 %. Агрессивные свойства опухоли обуславливают обнаруживаемые в 45,3 % случаев мультифокальные зоны роста в ВЧП [4].

Стандартом лечения ИСП является хирургическое вмешательство. В отличие от ранее распространенных методик с применением краниофациальных доступов активная интеграция в практику эндоскопических трансназальных доступов позволяет не только снизить

травматичность, но и повысить радикальность операции [5]. Первичная локализация или распространение ИСП в ВЧП являются отрицательными прогностическими факторами. В таких случаях для сокращения риска развития рецидива рекомендована центрипетальная техника резекции, обеспечивающая локальный контроль в 100 % случаев в течение 5 лет. В ходе центрипетального удаления ИСП проводится диссекция всех стенок ВЧП [4]. На верхней стенке ВЧП дифференцируется подглазничный канал, в котором проходит одноименный сосудисто-нервный пучок. В зависимости от варианта структурных изменений объем диссекции подглазничного канала может варьировать, обеспечивая радикальность резекции ИСП.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное исследование пациентов с диагностированной ИСП. Из общей когорты пациентов ($n = 37$), которым выполнялась эндоскопическая резекция ИСП, для анализа были отобраны 15 пациентов с первичной локализацией новообразования в ВЧП. Во всех случаях соблюдался единый алгоритм диагностики, включавший эндоскопический осмотр, мультиспиральную компьютерную томографию (КТ) ОНП с мультипланарной реконструкцией,

магнитно-резонансную томографию (МРТ) ОНП и обязательную предоперационную гистологическую верификацию диагноза по критериям ВОЗ 4-го издания [2]. Стадирование по классификации Krouse не проводилось. Определение зоны роста ИСП проходило в 2 этапа. На первом этапе зона предполагалась на основании анализа данных КТ и МРТ ОНП. Второй этап включал прецизионную интраоперационную эндоскопическую визуализацию ВЧП, которая подтверждала или опровергала первичные предположения. В нашем исследовании использовались общепризнанные критерии определения зоны роста ИСП [6]. Отдельно проводилась оценка анатомии подглазничного канала, также состоящая из 2 этапов, а именно: предоперационного анализа данных КТ ОНП и интраоперационного эндоскопического осмотра.

Хирургическая тактика, применяемая во всех случаях, заключалась в эндоскопическом удалении ткани ИСП, идентификации и удалении зоны/зон роста новообразования, тотальном удалении мукопериоста и субпериостальной диссекции бором всех стенок ВЧП, что в большей степени соответствовало центрипетальной технике резекции [4]. В качестве силового оборудования использовался бор с прямыми и загнутыми насадками (UNIDRIVE® S III ENT, KARL STORZ, Германия). Для обеспечения адекватного доступа под контролем эндоскопа 0° трансназально резецировалась медиальная стенка ВЧП с нижней носовой раковиной, удалялись стенки носослезного канала, острым путем пересекался носослезный проток, редуцировалась грушевидная апертура и при необходимости движением бора изнутри-кнаружи удалялся участок передней стенки ВЧП медиальнее подглазничного отверстия. Указанный объем манипуляций соответствовал трансназальной эндоскопической парциальной максиллэктомии 3-го Б типа (ТЭПМ 3Б) и авторской модификации ТЭПМ 4-го типа (ТЭПМ 4) [7]. В ходе операции для контрольного гистологического исследования проводили забор поверхностной и глубокой порций новообразования, фрагментов макроскопически интактной слизистой оболочки, граничащей с опухолевой тканью, и множественных фрагментов слизистой оболочки из границ резекции. Все операции выполнялись в стационаре под эндотрахеальным наркозом в условиях контролируемой гипотензии.

После хирургического лечения всем пациентам назначали антибактериальную терапию, согласованную с клиническим фармакологом. В раннем послеоперационном периоде рекомендовалась консультация офтальмолога для функциональной оценки слезоотводящих путей.

Послеоперационное наблюдение пациентов включало эндоскопический осмотр полости носа и ВЧП на стороне поражения каждые 3 мес в течение первого полугодия, затем 1 раз в полгода.

Для оценки послеоперационных осложнений использовались 2 критерия: длительность симптома, вызванного осложнением, и необходимость хирургической коррекции возникшего осложнения. Осложнение, проходившее в течение 6 мес после операции, классифицировалось как транзитное. Осложнение, сохраняющееся более 6 мес, расценивалось как персистирующее.

Результаты

В исследование вошли 12 пациентов мужского пола и 3 – женского. Возраст пациентов находился в диапазоне от 23 лет до 71 года. У 10 исследуемых резекция ИСП ранее не проводилась. У 3 пациентов в анамнезе была 1 операция на ВЧП в стороннем лечебном учреждении, у 1 – 2 и еще у 1 – 3. Зона роста ИСП включала 2 стенки ВЧП у 8 (53,3 %) пациентов. Изолированная локализация зоны роста на одной из стенок пазухи отмечена у 7 (46,7 %) исследуемых, в частности на задней стенке – у 3, медиальной – у 2, латеральной – у 1, передней – у 1 (табл. 1).

Для резекции ИСП 13 (86,7 %) пациентам выполнена ТЭПМ 3Б. В 2 случаях ТЭПМ 3Б оказалась неэффективной, так как участок передней стенки ВЧП медиальнее подглазничного отверстия ограничивал доступ к зоне роста ИСП, препятствуя радикальной резекции новообразования. В первом случае зона роста локализовалась на верхней и передней стенках пазухи, вызывая выраженный гиперостоз в проекции подглазничного канала. Во втором случае зона роста, продольный размер которой составлял $\approx 1,7$ см, идентифицировалась на передней стенке ВЧП ниже подглазничного канала. Для оптимизации доступа к зонам роста ИСП в указанных случаях (13,3 %) проводили расширение хирургического коридора посредством конверсии в модифицированный вариант ТЭПМ 4. Реализованная тактика обеспечила чистые края резекции.

Особый интерес для нас представляла оценка возможных структурных нарушений подглазничного канала на фоне роста ИСП. У 3 (20 %) из 15 пациентов были обнаружены изменения стенок подглазничного канала. Во всех случаях данные КТ совпали с результатами интраоперационной эндоскопической визуализации. В первом случае были отмечены признаки гиперостоза по всей длине подглазничного канала (рис. 1). Измененная костная ткань удалялась с помощью бора вместе со стенками подглазничного канала, обнажая интактный сосудисто-нервный пучок. Эндоскопический доступ к подглазничному каналу обеспечивался конверсией из ТЭПМ 3Б в модифицированный вариант ТЭПМ 4. Во втором случае наряду с массивным гиперостозом в области задней стенки ВЧП и проксимального отдела подглазничного канала определялись участки деструкции подглазничного канала, вызванные

Таблица 1. Общая характеристика исследуемой группы пациентов

Table 1. Characteristics of the studies patient group

| Пациент Patient | Пол Sex | Возраст, лет Age, years | Количество операций на ВЧП Number of surgeries involving MS | Локализация зоны роста в ВЧП Location of growth in the MS | Изменение структуры подглазничного канала Changes in infraorbital canal structure | Тип трансназальной эндоскопической парциальной максиллэктомии Type of transnasal endoscopic partial maxillectomy | Период наблюдения, лет Follow-up duration, years |
|--------------------|------------|----------------------------------|--|--|--|---|--|
| 1 | М M | 55 | 1 | Передняя, верхняя стенки Anterior, superior walls | Да Yes | 4 (модификация) 4 (modification) | 5 |
| 2 | Ж F | 71 | 0 | Задняя стенка Posterior wall | Нет No | ЗБ ЗБ | 3 |
| 3 | М M | 56 | 2 | Задняя, верхняя стенки Posterior, superior walls | Да Yes | ЗБ ЗБ | 1 |
| 4 | М M | 46 | 1 | Задняя стенка Posterior wall | Да Yes | ЗБ ЗБ | 1 |
| 5 | М M | 59 | 0 | Передняя стенка Anterior wall | Нет No | 4 (модификация) 4 (modification) | 1 |
| 6 | М M | 71 | 0 | Латеральная, задняя стенки Lateral, posterior walls | Нет No | ЗБ ЗБ | 2 |
| 7 | М M | 23 | 3 | Медиальная стенка Medial wall | Нет No | ЗБ ЗБ | 2 |
| 8 | М M | 31 | 0 | Задняя стенка Posterior wall | Нет No | ЗБ ЗБ | 2 |
| 9 | М M | 59 | 0 | Задняя, медиальная стенки Posterior, medial walls | Нет No | ЗБ ЗБ | 3 |
| 10 | М M | 57 | 0 | Медиальная стенка Medial wall | Нет No | ЗБ ЗБ | 4 |
| 11 | М M | 55 | 0 | Задняя, латеральная стенки Posterior, lateral walls | Нет No | ЗБ ЗБ | 4 |
| 12 | Ж F | 63 | 1 | Латеральная, нижняя стенки Lateral, inferior walls | Нет No | ЗБ ЗБ | 3 |
| 13 | М M | 48 | 0 | Латеральная стенка Lateral wall | Нет No | ЗБ ЗБ | 5 |
| 14 | Ж F | 55 | 0 | Задняя, медиальная стенки Posterior, medial walls | Нет No | ЗБ ЗБ | 5 |
| 15 | М M | 40 | 0 | Задняя, нижняя стенки Posterior, inferior walls | Нет No | ЗБ ЗБ | 4 |

Примечание. М – мужчины; Ж – женщины; ВЧП – верхнечелюстная пазуха.

Note. M – males; F – females; MS – maxillary sinus.

внутриканальным распространением ИСП (рис. 2). С учетом диффузных изменений стенки канала удалялись полностью. Для резекции латеральной стенки

канала требовалось пересечь выделенные сегменты подглазничного нерва и артерии. В качестве доступа выполнялась ТЭПМ ЗБ. После операции у пациента

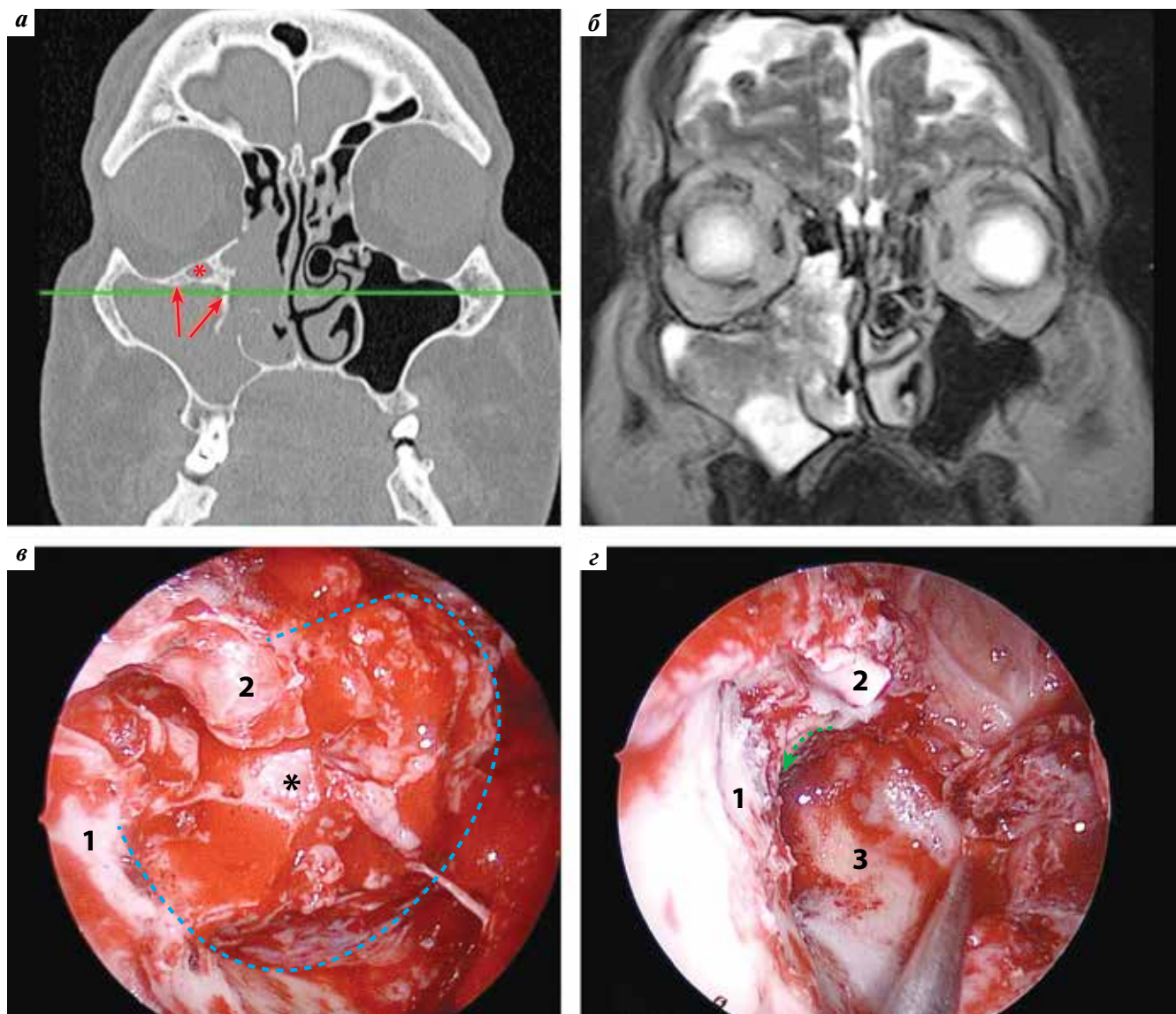


Рис. 1. Клинический случай 1: а – предоперационная компьютерная томография околоносовых пазух, коронарная проекция. Красные стрелки указывают на участок гиперостоза вокруг правого подглазничного канала, красным астериском отмечен подглазничный канал; б – предоперационная магнитно-резонансная томография околоносовых пазух. Правая верхнечелюстная пазуха (ВЧП) тотально обтурирована мягкотканым субстратом, распространяющимся в решетчатый лабиринт; в – интраоперационная фотография зоны роста ИСП, визуализация ригидным эндоскопом 0°. 1 – передняя стенка ВЧП; 2 – пересеченный носослезный проток. Черным астериском отмечен массивный участок гиперостоза в проекции подглазничного канала. Синяя пунктирная линия ограничивает ткань ИСП в зоне роста; з – интраоперационная фотография подглазничного канала после резекции зоны роста. Стенки подглазничного канала удалены, обнажен интактный сосудисто-нервный пучок. Визуализация ригидным эндоскопом 0°. 1 – передняя стенка ВЧП; 2 – пересеченный носослезный проток; 3 – латеральная стенка ВЧП. Зеленая пунктирная стрелка указывает на ход подглазничного нерва и артерии

Fig. 1. Clinical case 1: а – preoperative computed tomography of the paranasal sinuses, coronal projection. Red arrows show an area of hyperostosis around the right infraorbital canal, red asterisk shows the infraorbital canal; б – preoperative magnetic resonance imaging of the paranasal sinuses. The right maxillary sinus (MS) is totally blocked by soft-tissue mass protruding into the ethmoidal labyrinth; в – intraoperative photo of the SIP growth area, visualization with 0° rigid endoscope. 1 – anterior MS wall; 2 – transected nasolacrimal duct. Black asterisk shows a massive area of hyperostosis in the infraorbital canal projection. Dashed blue line shows the borders of the SIP tissue in the growth area; з – intraoperative photo of the infraorbital canal after growth area resection. Walls of the infraorbital canal are resected, an intact neurovascular bundle is exposed. Visualization with 0° rigid endoscope. 1 – anterior MS wall; 2 – dissected nasolacrimal duct; 3 – lateral MS wall. Green dashed line shows the paths of the infraorbital nerve and artery

развилась парестезия в щечной области на стороне поражения. В третьем случае в процессе удаления ИСП был визуализирован дефект проксимального отдела подглазничного канала протяженностью около 1 см, поэтому новообразование и окружающая сли-

зистая оболочка были отсепарированы непосредственно от сосудисто-нервного пучка с сохранением его целостности (рис. 3). Для доступа проводилась ТЭПМ 3Б. Описанный костный дефект подглазничного канала расценен как врожденная дегисценция. Таким

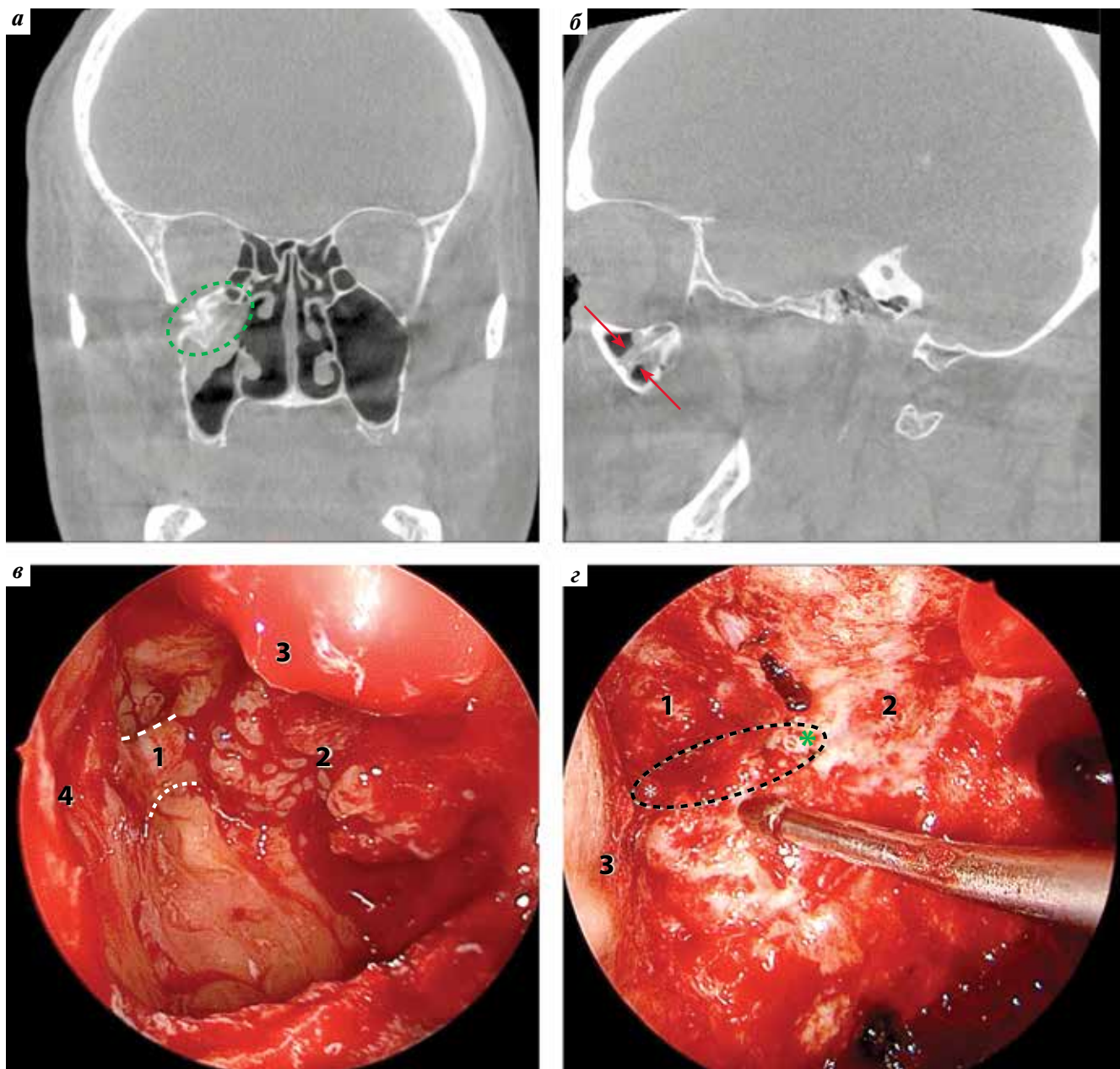


Рис. 2. Клинический случай 2: а – предоперационная компьютерная томография (КТ) околоносовых пазух (после биопсии), коронарная проекция. Пунктирная линия ограничивает участок гиперостоза в области задней и верхней стенок правой верхнечелюстной пазухи (ВЧП); б – предоперационная КТ околоносовых пазух, сагиттальная проекция. Красные стрелки указывают на участки деструкции подглазничного канала; в – интраоперационная фотография подглазничного канала, визуализация эндоскопом 45°. 1 – подглазничный канал; белые пунктирные линии ограничивают его дистальный отдел, проксимальная часть с признаками деструкции находится под массивом инвертированной синоназальной папилломы (ИСП); 2 – ИСП в зоне роста; 3 – пересеченный носослезный проток; 4 – передняя стенка ВЧП; г – интраоперационная фотография после резекции ИСП с подглазничным каналом и сосудисто-нервным пучком, визуализация эндоскопом 45°. 1 – латеральное углубление ВЧП; 2 – задняя стенка ВЧП; 3 – передняя стенка ВЧП. Черная пунктирная линия проведена на месте резекции подглазничного канала. Зеленым астериском отмечен выход подглазничного сосудисто-нервного пучка из крыловидно-небной ямки, белым – переход удаленного подглазничного сосудисто-нервного пучка на переднюю стенку ВЧП

Fig. 2. Clinical case 2: а – preoperative computed tomography (CT) of the paranasal sinuses (after biopsy), coronal projection. Dashed line shows the area of hyperostosis near the posterior and superior walls of the maxillary sinus (MS); б – preoperative CT of the paranasal sinuses, sagittal projection. Red arrows show the areas of destruction of the infraorbital canal; в – intraoperative photo of the infraorbital canal, visualization with 45° endoscope. 1 – infraorbital canal; light white dashed lines delimit its distal part, proximal part with signs of destruction is located under the mass of sinonasal inverted papilloma (SIP); 2 – SIP in the growth area; 3 – transected nasolacrimal duct; 4 – anterior MS wall; г – intraoperative photo after SIP resection with the infraorbital canal and neurovascular bundle, visualization with 45° endoscope. 1 – lateral MS recess; 2 – posterior MS wall; 3 – anterior MS wall. Dashed light black line shows the location of already resected infraorbital canal. Green asterisk shows exit of the infraorbital neurovascular bundle from the pterygopalatine fossa, white asterisk shows transition of the resected infraorbital neurovascular bundle into the anterior maxillary sinus wall

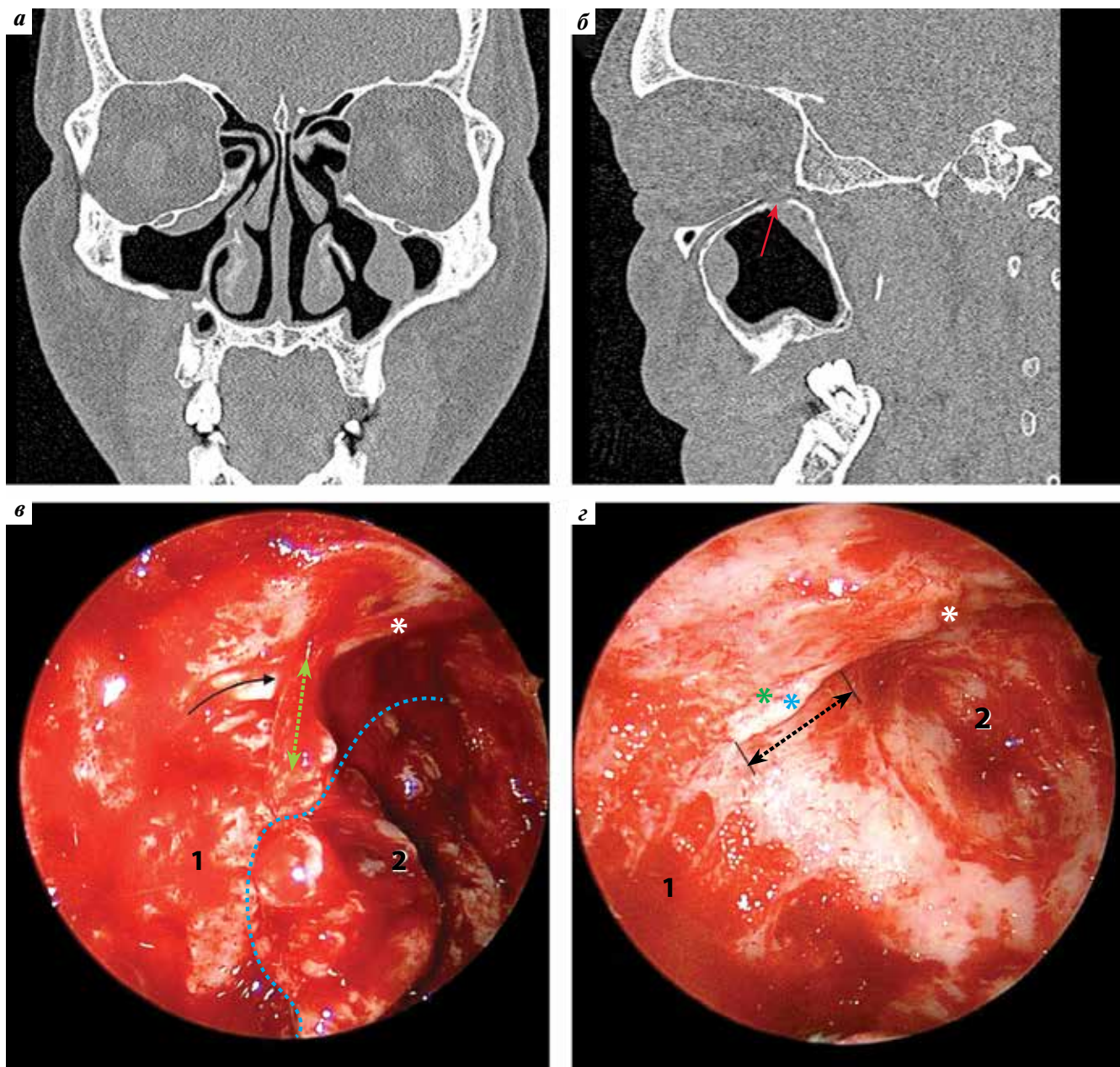


Рис. 3. Клинический случай 3: а – предоперационная компьютерная томография (КТ) околоносовых пазух (после биопсии), коронарная проекция. Пневматизация левой верхнечелюстной пазухи (ВЧП) снижена за счет мягкотканного субстрата; б – предоперационная КТ околоносовых пазух, сагиттальная проекция. Красная стрелка указывает на участок снижения костной плотности подглазничного канала; в – интраоперационная фотография ВЧП, визуализация эндоскопом 45°. 1 – задняя стенка ВЧП; 2 – инвертированная синоназальная папиллома (ИСП). Зеленая пунктирная стрелка указывает на участок слизистой оболочки, отсепарированный единым блоком с тканью ИСП от подглазничного канала. Черная стрелка указывает на проекцию дегисценции подглазничного канала. Белым астериском отмечен макроскопически интактный сегмент подглазничного канала, синяя пунктирная линия ограничивает фрагмент ИСП; г – интраоперационная фотография после резекции ИСП, визуализация эндоскопом 45°. 1 – задняя стенка ВЧП; 2 – латеральная стенка ВЧП. Черная пунктирная стрелка указывает на дегисценцию подглазничного канала. Синим астериском отмечен подглазничный нерв, зеленым – подглазничная артерия, проходящая сверху и медиально от нерва, белым – интактный сегмент подглазничного канала после дезэпителизации и субпериостальной диссекции бором

Fig. 3. Clinical case 3: a – preoperative computed tomography (CT) of the paranasal sinuses (after biopsy), coronal projection. Pneumatization of the left maxillary sinus (MS) is decreased due to soft-tissue mass; б – preoperative CT of the paranasal sinuses, sagittal projection. Red arrow shows an area of decreased bone density in the infraorbital canal; в – intraoperative photo of the MS, visualization with 45° endoscope. 1 – posterior MS wall; 2 – sinonasal inverted papilloma (SIP). Dashed green arrow shows an area of mucosa separated en bloc with SIP tissue from the infraorbital canal. Black arrow shows the dehiscence projection of the infraorbital canal. White asterisk shows macroscopically intact segment of the infraorbital canal, dashed blue line delimits SIP fragment; г – intraoperative photo after SIP resection, visualization with 45° endoscope. 1 – posterior MS wall; 2 – lateral MS wall. Dashed black line shows dehiscence of the infraorbital canal. Blue asterisk shows the infraorbital nerve, green asterisk – infraorbital artery lying above and medially in relation to the nerve, white asterisk – intact segment of the infraorbital canal after de-epithelization and subperiosteal burr dissection

образом, у 2 (13,3 %) из 15 пациентов патологические изменения стенок подглазничного канала были обусловлены ростом ИСП. У всех исследуемых подглазничная артерия проходила медиально и сверху от нерва.

Во всех случаях заключение послеоперационного гистологического исследования совпадало с первич-

ным. У 3 пациентов в зонах макроскопически интактной слизистой оболочки ВЧП выявлены эпителиальные комплексы ИСП с эндофитным характером роста (рис. 4).

При эндоскопическом осмотре в послеоперационном периоде были отмечены признаки ремоделирования

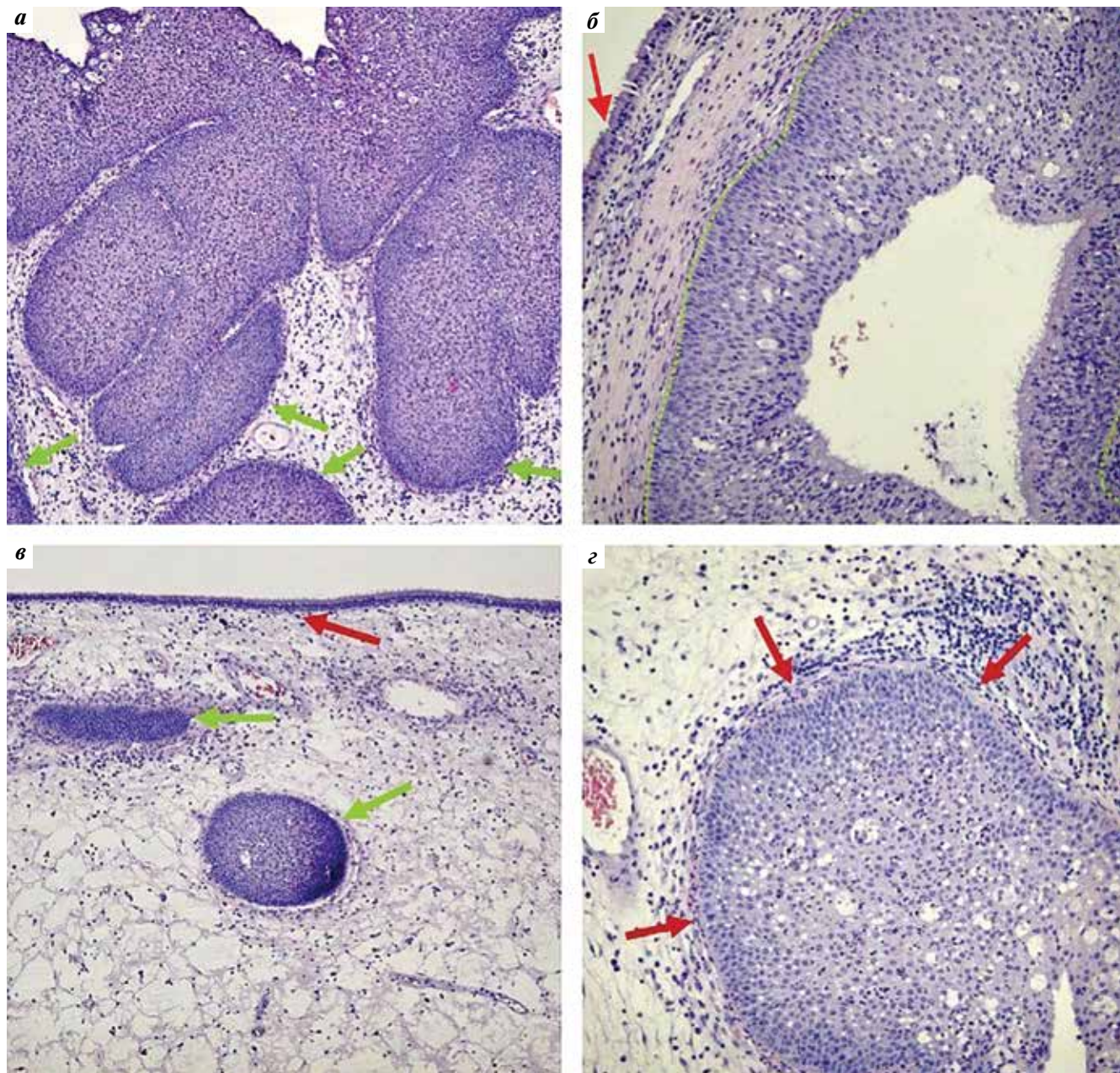


Рис. 4. Морфологическая характеристика инвертированной синоназальной папилломы (ИСП): а – эпителиальные комплексы с эндофитным характером распространения в ИСП (указаны зелеными стрелками); б – эпителиальный комплекс ИСП (обведен зеленой пунктирной линией), расположенный в отечной строме под интактным эпителием (указан красной стрелкой) слизистой оболочки; в – небольшой комплекс ИСП (указан зеленой стрелкой), отдельно лежащий в отечной строме под интактным эпителием (указан красной стрелкой); з – сохраняющаяся базальная мембрана (указана красной стрелкой) вокруг эпителиальных комплексов; очаговая лимфо-лейкоцитарная инфильтрация. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$

Fig. 4. Morphological characteristics of sinonasal inverted papilloma (SIP): a – epithelial complexes with endophytic type of growth into SIP (green arrows); б – SIP epithelial complex (delimited by dashed green line) located in oedemic stroma under intact epithelium (red arrow) of the mucosa; в – small SIP complex (green arrow) separately lying in oedemic stroma under intact epithelium (red arrow); з – intact basal membrane (red arrow) around epithelial complexes; lesions of lymphocytic infiltration. Hematoxylin and eosin staining. $\times 100$

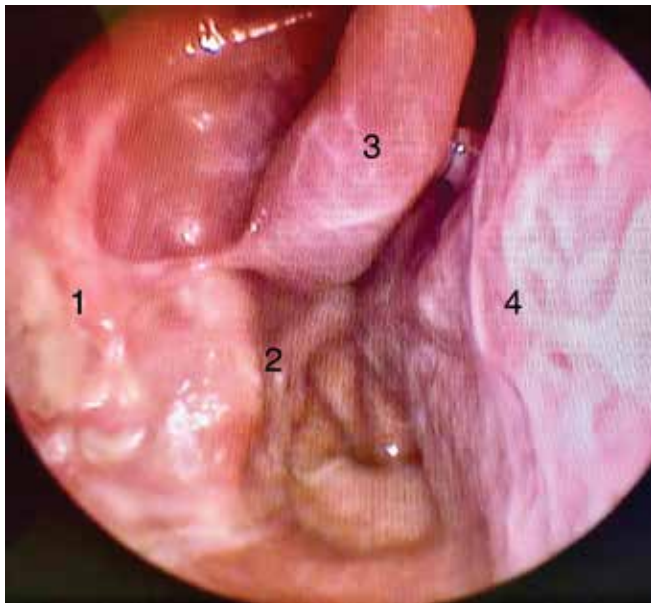


Рис. 5. Эндоскопическая фотография ремоделированной правой верхнечелюстной пазухи без макроскопических признаков рецидива через 1 год после удаления инвертированной синоназальной папилломы. В качестве доступа применялась трансназальная эндоскопическая парциальная максиллэктомия 3-го Б типа. Визуализация ригидным эндоскопом 0°. 1 – задняя стенка верхнечелюстной пазухи; 2 – восходящий отросток небной кости; 3 – передняя поверхность средней носовой раковины; 4 – перегородка носа

Fig. 5. Endoscopic photo of remodeled right maxillary sinus without macroscopic signs of recurrence 1 year after resection of sinonasal inverted papilloma. Type 3B transnasal endoscopic partial maxillectomy was used as approach. Visualization with 0° rigid endoscope. 1 – posterior maxillary sinus wall; 2 – orbital process of the palatine bone; 3 – anterior surface of the middle nasal turbinate; 4 – nasal septum

ВЧП, отек слизистой оболочки и корки (рис. 5). Выраженность отека и интенсивность образования корок в течение года сокращались. Исчерпывающие данные эндоскопического обследования ВЧП после удаления ее медиальной стенки позволили нам отказаться от рутинного назначения КТ и МРТ в послеоперационном периоде. Пациенты наблюдались в сроки от 1 года до 5 лет, средний период наблюдения составил 3 года. Проведенная резекция ИСП оказалась эффективной у всех пациентов, случаев рецидива отмечено не было.

Среди пациентов, вошедших в исследование, зарегистрировано 1 осложнение в виде парестезии в щечной области, связанное с пересечением подглазничного нерва. Чувствительность существенно улучшилась самостоятельно через 4 мес. Пациент не отмечал снижения качества жизни.

Обсуждение

Эндоскопическая техника резекции является эффективным методом лечения ИСП. Согласно данным R. Peng и соавт., из 2515 пациентов, которым удаление ИСП выполнялось с применением эндоскопических трансназальных доступов, рецидив возник

у 322 (12,8 %) [8]. В 2020 г. M. Ferrari и соавт. провели ретроспективный анализ отдаленных результатов лечения 210 пациентов с ИСП. Средний период наблюдения составил 77,8 мес. По данным авторов, наличие предраковых изменений в массиве новообразования ($p = 0,013$) и вовлечение ВЧП ($p = 0,021$) обуславливали более высокую частоту рецидива [4]. К стандартному методу профилактики рецидива ИСП относится диссекция бором в зоне роста новообразования [3]. В 45,3–54,0 % случаев в ВЧП определяются несколько зон роста [4, 9]. По нашим данным зона роста ИСП включала 2 стенки ВЧП в 53,3 % случаев. Вышеперечисленные факторы указывают на необходимость выбора хирургом более агрессивной техники резекции при локализации ИСП в ВЧП. Предпочтительной является центрипетальная техника резекции, включающая эндоскопическое удаление ИСП, мукопериоста ВЧП до визуализации макроскопически интактной слизистой оболочки и диссекцию бором как зоны роста, так и костных стенок пазухи [4]. В попытке провести деэскалацию объема хирургического лечения и снизить морбидность операции R. Landsberg и соавт. в 2008 г. описали альтернативную технику – attachment-oriented. Авторы предложили селективно удалять слизистую оболочку в зоне роста и ограничить объем работы бором исключительно участком прикрепления ИСП к костной стенке пазухи [10]. По сравнению с центрипетальной резекцией альтернативная техника позволила снизить частоту осложнений с 5,3 до 0,0 %, однако разница не была статистически достоверна ($p = 0,098$). Частота рецидива после современной центрипетальной резекции составила 0 %. Использование менее инвазивной техники, напротив, привело к увеличению частоты развития рецидива до 10,3 % ($p > 0,05$). У пациентов, для лечения которых применялась альтернативная техника удаления, показатели 5-летнего локального контроля также были хуже по сравнению с аналогичными показателями у пациентов, которым выполнялась центрипетальная резекция: 86,2 и 100 % соответственно ($p = 0,058$) [4]. В нашем исследовании в 3 случаях обнаружены эндофитные компоненты ИСП под макроскопически неизменным эпителием. С учетом полученных данных мукопериост ВЧП в ходе операций удалялся полностью, после чего следовала субпериостальная диссекция бором всех стенок пазухи. Избранная тактика предотвращала сохранение ткани ИСП в кортикальном слое кости вне зависимости от наличия одной или нескольких зон роста.

Радикальность удаления ИСП ВЧП в равной степени зависит как от техники резекции, так и от выбора оптимального доступа. В своей работе J.G. Eide и соавт. продемонстрировали ассоциацию краниофациальных доступов с повышенным риском сохранения и последующей прогрессии резидуальной ткани ИСП [11]. В настоящее время спектр показаний для проведения

наружных доступов значительно сократился. Актуальная концепция, рассматривающая полость носа как естественный коридор к ВЧП и соседним анатомическим зонам, позволяет реализовать весь потенциал эндоскопических трансназальных доступов. Рациональное применение таких доступов ведет к снижению морбидности, не компрометируя радикальность вмешательства. По сравнению с наружными доступами частота рецидива после удаления ИСП посредством эндоскопических трансназальных доступов сократилась с 18,7 до 13,8 % соответственно [12]. В качестве эндоскопических доступов к ВЧП используются варианты парциальной максиллэктомии, которые систематизированы по модульному принципу и представлены в классификациях М. Turgi-Zanoni и соавт. [7] и А. Schreiber и соавт. [13]. В нашей практике предпочтение отдается классификации М. Turgi-Zanoni и соавт.

Наряду с адекватной визуализацией применяемые нами доступы обеспечивали беспрепятственное проведение радикальной резекции новообразования, включавшей диссекцию таких проблемных зон, как передняя стенка ВЧП, прелакримальный карман и постлакримальное пространство. В текущем исследовании в 86,7 % случаев выполнялась ТЭПМ ЗБ. В 13,3 % случаев проводилась конверсия из ТЭПМ ЗБ в модифицированный вариант ТЭПМ 4 посредством удаления внутри-кнаружи ограниченного участка передней стенки ВЧП медиальнее подглазничного отверстия. По сравнению с классическим описанием техники ТЭПМ 4 [7] работа бором внутри-кнаружи исключала необходимость тракции мягких тканей в премаксиллярной зоне, минимизируя травматизацию терминальных ветвей подглазничного нерва. Реализованная хирургическая тактика позволила в 100 % случаев достичь радикальной резекции ИСП без признаков рецидива в течение всего периода наблюдения.

Полученные нами результаты не противоречат данным литературы. J. T. Lee и соавт. в 2020 г. представили данные ретроспективного исследования, в которое были включены 22 пациента с ИСП, исходящей из передней, передней и верхней, передней и нижней, передней и латеральной стенок ВЧП. Во всех случаях новообразование удаляли через модифицированный эндоскопический доступ по Денкеру. Средний период наблюдения составил 24 мес. Согласно проведенному анализу полученных результатов рецидив возник лишь в 1 (4,5 %) случае, при этом ИСП локализовалась на подглазничном канале. Зона роста была резецирована вместе со стенкой канала, после чего у пациента развилось онемение лица. Также среди осложнений встречались эпифора, кровотечение и парестезия в области верхней губы. Хирургическая коррекция эпифоры предпринималась в 1 из 3 случаев. Кровотечение было купировано посредством лигирования клиновидно-небной артерии. Остальные осложнения разрешились

самопроизвольно. Авторы пришли к выводу, что модифицированная эндоскопическая максиллэктомия по Денкеру является предпочтительной в тех случаях, когда ИСП располагается в труднодоступных зонах ВЧП [14]. М. Stavrakas и соавт. использовали эндоскопический доступ по Денкеру у 22 пациентов, у 6 из которых была диагностирована ИСП, распространяющаяся на переднюю, нижнюю и латеральную стенки ВЧП. Авторы не зарегистрировали персистирующих осложнений в течение 42–130 мес [15]. G. Bertazzoni и соавт. также проанализировали морбидность расширенной эндоскопической максиллэктомии у пациентов с ИСП. Гипестезия в зоне иннервации переднего верхнего альвеолярного нерва возникла у 17 (29 %) из 59 исследуемых. Парестезию в малярной области отметили 14 (24 %) пациентов. Обструкция слезных путей развилась в 7 (12 %) случаях, в то время как в 3 (5 %) сформировалось мукоцеле. Несмотря на выявленные осложнения, у 89 % пациентов средний показатель по опроснику SNOT-22 составил не более 3 баллов. Безрецидивное течение заболевания зарегистрировано у 95 % пациентов. Анализ данных указывает на высокое качество жизни в послеоперационном периоде и хорошую переносимость расширенной эндоскопической максиллэктомии [16]. В нашем исследовании не отмечено ни одного случая развития осложнений, связанных с применяемыми доступами, которые требовали бы хирургической коррекции. Причиной возникновения у 1 пациента парестезии в щечной области стало пересечение подглазничного нерва, обеспечившее полноценное удаление латеральной стенки канала с тканью ИСП.

В. Zhou и соавт. в 2013 г. представили оригинальное описание эндоскопического доступа с относительно прямой траекторией, лежащей через прелакримальный карман. Основопологающим преимуществом такого доступа является возможность сохранения нижней носовой раковины и носослезного протока [17]. Прелакримальный доступ формируется между грушевидной апертурой и носослезным протоком, поэтому удобство манипуляций в значительной степени зависит от конфигурации указанных структур. В частности, D. Simmen и соавт. подчеркивают важность предоперационной оценки дистанции между передней стенкой ВЧП и передней стенкой носослезного протока по данным КТ. В 56 % случаев расстояние между выбранными ориентирами находится в диапазоне от 3 до 7 мм. Авторы расценивают такой вариант анатомии как неблагоприятный фактор, затрудняющий выполнение прелакримального доступа [18]. A. D. Arosio и соавт. рекомендуют дополнительно анализировать выраженность внутреннего угла грушевидной вырезки перед проведением прелакримального доступа. По мнению авторов, более острый угол предполагает больший объем удаления костной ткани грушевидной апертуры, что

увеличивает риск травматизации переднего верхнего альвеолярного нерва. Так, после прелакримального доступа у 25 % пациентов, вошедших в исследование, возникло онемение в области передних резцов. Парестезия стала менее выраженной через 4 мес, однако полностью не прошла [19]. N. Vatcharayothin и соавт. сравнили морфометрические параметры прелакримального доступа, модифицированного доступа по Денкеру и эндоскопического доступа по Денкеру. Наиболее узкий хирургический коридор – $42,6 \pm 7,3^\circ$ – наблюдался после использования прелакримального доступа ($p < 0,05$) [20]. Таким образом, с учетом вариабельности анатомии прелакримального кармана и ограниченного объема интрамаксиллярных манипуляций для удаления ИСП с локализацией в ВЧП прелакримальный доступ нами не применяется.

Объем удаления стенок ВЧП и ассоциированных анатомических структур определяется индивидуально и зависит от клинического сценария. Согласно результатам исследования M. Ferrari и соавт., ИСП в 13,7 % случаев локализуется на верхней стенке ВЧП [4]. На внутренней поверхности верхней стенки ВЧП визуализируется костный канал, в котором расположен функционально значимый подглазничный сосудисто-нервный пучок (рис. 6). Верхнечелюстной нерв выходит из пещеры Меккеля через *foramen rotundum* и после пересечения крыловидно-небной ямки достигает верхней стенки ВЧП, трансформируясь в подглазничный нерв. Подглазничный нерв проходит в одноименном канале и выходит на передней стенке ВЧП через подглазничное отверстие, отдавая передний верхний, средний верхний и задний верхний альвеолярные нервы. Подглазничная артерия, являясь ветвью III сегмента верхнечелюстной артерии, переходит из крыловидно-небной ямки в подглазничный канал. Выделяют 2 типа расположения подглазничной артерии относительно нерва в одноименном канале. В 64 % случаев артерия находится медиально и сверху от нерва, а в 36 % – латерально и сверху [21]. По нашим данным подглазничная артерия в 100 % случаев идентифицировалась медиально и сверху от нерва. В ходе диссекции верхней стенки ВЧП целесообразно оценивать анатомию подглазничного канала. В нашем исследовании у 3 из 15 пациентов выявлены структурные изменения подглазничного канала в виде гиперостоза, гиперостоза в сочетании с деструкцией канала, отсутствия фрагмента костной стенки канала. Гиперостоз и гиперостоз с дефектом подглазничного канала были вызваны ростом ИСП и стали причиной проведения дополнительных манипуляций для обеспечения радикальной резекции новообразования. Изолированный дефект проксимального отдела подглазничного канала интерпретировался нами как вариант нормальной анатомии. M. Peris-Celda и соавт. провели анатомическое исследование на кадаверном материале и обнаружили дегисценции под-

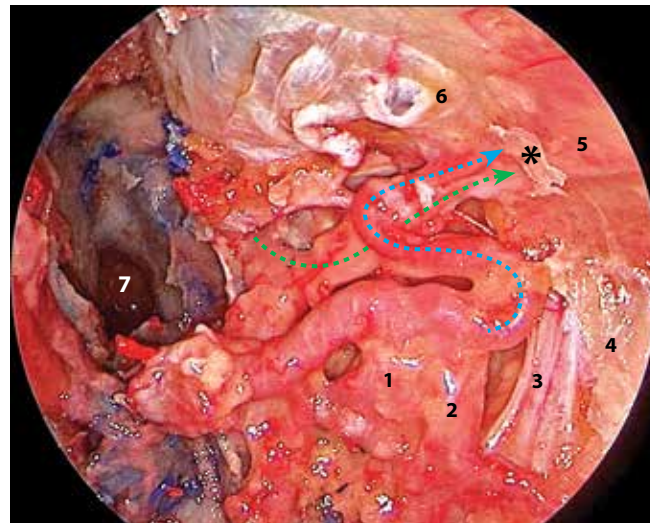


Рис. 6. Эндоскопическая фотография, отражающая анатомию левого подглазничного канала на биологическом материале. Удалены задняя стенка верхнечелюстной пазухи, передняя стенка клиновидной пазухи слева, клетки решетчатого лабиринта, медиальная стенка орбиты. Частично удалена жировая ткань из крыловидно-небной и подвисочной ямок. Визуализация ригидным эндоскопом 0° через трансназальный доступ. 1 – верхнечелюстная артерия, III сегмент; 2 – задняя верхняя альвеолярная артерия; 3 – вертикальные волокна височной мышцы; 4 – латеральная стенка верхнечелюстной пазухи; 5 – подглазничный канал; 6 – экстракональный компартмент орбиты; 7 – клиновидная пазуха слева. Зеленая пунктирная стрелка указывает на верхнечелюстной нерв (V2), выходящий в крыловидно-небную ямку через круглое отверстие и трансформирующийся в подглазничный нерв при переходе в подглазничный канал, синяя пунктирная стрелка – ход подглазничной артерии на протяжении от верхнечелюстной артерии до впадения в подглазничный канал выше и медиальнее подглазничного нерва. Черным астериском отмечена удаленная стенка подглазничного канала

Fig. 6. Endoscopic photo reflecting the anatomy of the left infraorbital canal on biological material. The posterior wall of the maxillary sinus, anterior wall of the sphenoidal sinus on the left, cells of the ethmoidal labyrinth, medial orbital wall are resected. Fatty tissue from the pterygopalatine fossa and infratemporal fossa is partially resected. Visualization with 0° rigid endoscope through transnasal approach. 1 – maxillary artery, segment III; 2 – posterior superior alveolar artery; 3 – vertical fibers of the temporal muscle; 4 – lateral wall of the maxillary sinus; 5 – infraorbital canal; 6 – extraconal orbit compartment; 7 – sphenoid sinus on the left. Dashed green line shows the maxillary nerve (V2) going into the pterygopalatine fossa through foramen rotundum and transforming into the infraorbital nerve in the infraorbital canal, dashed blue arrow shows the path of the infraorbital artery from the maxillary artery to its entrance into the infraorbital canal above and medially in relation to the infraorbital nerve. Black asterisk shows the resected wall of the infraorbital canal

глазничного канала в 63,6 % случаев, максимальная длина которых составила 11 мм [21]. В нашем исследовании дегисценция подглазничного канала отмечена лишь в 1 случае. Возможность наличия врожденной анатомической особенности подглазничного канала, такой как дегисценция, следует учитывать для предотвращения незапланированного пересечения сосудисто-нервного пучка.

M. Peris-Celda и соавт. оценили визуализацию и доступность подглазничного нерва для диссекции, сравнив ипсилатеральный доступ с сохранением носослезного

протока с контралатеральным трансептальным доступом. Под контролем эндоскопа 45° авторы проследили 92,2 % длины подглазничного нерва через ипсилатеральный доступ, при этом удалось резецировать 83 % длины нерва. Контралатеральный доступ позволил визуализировать подглазничный нерв на всем протяжении с последующей резекцией 96,3 % его длины [21]. Выбранные нами доступы в 100 % случаев обеспечивали визуализацию всей длины подглазничного канала. Редукция грушевидной апертуры смещала границу доступа в латеральном направлении. Увеличенный таким образом угол хирургического коридора позволял в 100 % случаев проводить диссекцию на всем протяжении подглазничного канала и сосудисто-нервного пучка. В отличие от работы М. Peris-Celda и соавт. [21] в текущем исследовании трансептальный доступ не требовался, что снижало риск образования перфорации перегородки носа и синехий в противоположной, интактной полости носа. Полученные нами результаты находят подтверждение в работе S. Upadhyay и соавт. По данным авторов эндоскопический доступ по Денкеру увеличивал радиус хирургического коридора на 11 % по сравнению с трансептальным доступом [22].

Заключение

В настоящее время хирургический метод лечения ИСП по-прежнему остается основным. Несмотря на сохранившуюся доминирующую модель лечения, хирургическая тактика претерпела значительные из-

менения. Актуальная концепция хирургии ИСП учитывает биологические характеристики новообразования и топографо-анатомические особенности зоны роста. В отношении ИСП, исходящей из ВЧП, необходимо придерживаться более радикального подхода. В исследовании продемонстрированы эффективность и универсальность реализованной хирургической тактики, обусловленные сочетанием полного удаления мукосериоста с субпериостальной диссекцией бором всех стенок ВЧП. Особое внимание следует уделять состоянию подглазничного канала, когда зона роста ИСП локализуется в ВЧП. По нашим данным канал преимущественно остается интактным, однако в 13,3 % случаев агрессивный рост ИСП вызывает гиперостоз или эрозию стенок подглазничного канала. При обнаружении структурных нарушений стенки канала рекомендуется удалять для профилактики возобновления роста новообразования из резидуальной ткани. Расширение границ трансанзального доступа посредством редукции грушевидной апертуры и удаления стенок носослезного канала позволяет избежать воздействия лимитирующих факторов варибельной анатомии ВЧП, препятствующих свободной диссекции в области передней стенки, подглазничного канала, прелакримального кармана и постлакримального пространства. Морфометрические параметры ТЭПМ ЗБ или 4 являются оптимальными для радикальной резекции ИСП ВЧП. Как показывает наше исследование, указанный объем операции не вызывает стойкого снижения качества жизни пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Rha M.S., Kim C.H., Yoon J.H., Cho H.J. Association of the human papillomavirus infection with the recurrence of sinonasal inverted papilloma: a systematic review and meta-analysis. *Rhinology* 2022;60(1):2–10. DOI: 10.4193/Rhin21.255
- El-Naggar A.K., Chan J.K.C., Grandis J.R. et al. WHO Classification of Tumours: head and neck. 4th edn. Lyon: IARC Press, 2017.
- Trent M.S., Goshtasbi K., Hui L. et al. A systematic review of definitive treatment for inverted papilloma attachment site and associations with recurrence. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2022;167(3):425–33. DOI: 10.1177/01945998211051975
- Ferrari M., Schreiber A., Mattavelli D. et al. How aggressive should resection of inverted papilloma be? Refinement of surgical planning based on the 25-year experience of a single tertiary center. *Int Forum Allergy Rhinol* 2020;10(5):619–28. DOI: 10.1002/alr.22541
- Busquets J.M., Hwang P.H. Endoscopic resection of sinonasal inverted papilloma: a meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;134(3):476–82. DOI: 10.1016/j.otohns.2005.11.038
- Fang G., Lou H., Yu W. et al. Prediction of the originating site of sinonasal inverted papilloma by preoperative magnetic resonance imaging and computed tomography. *Int Forum Allergy Rhinol* 2016;6(12):1221–8. DOI: 10.1002/alr.21836
- Turri-Zanoni M., Battaglia P., Karligkiotis A. et al. Transnasal endoscopic partial maxillectomy: operative nuances and proposal for a comprehensive classification system based on 1378 cases. *Head Neck* 2017;39(4):754–66. DOI: 10.1002/hed.24676
- Peng R., Thamboo A., Choby G. et al. Outcomes of sinonasal inverted papilloma resection by surgical approach: an updated systematic review and meta-analysis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2019;9(6):573–81. DOI: 10.1002/alr.22305
- Wu V., Siu J., Yip J., Lee J.M. Endoscopic management of maxillary sinus inverted papilloma attachment sites to minimize disease recurrence. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2018;47(1):24. DOI: 10.1186/s40463-018-0271-1
- Landsberg R., Cavel O., Segev Y. et al. Attachment-oriented endoscopic surgical strategy for sinonasal inverted papilloma. *Am J Rhinol* 2008;22(6):629–34. DOI: 10.2500/ajr.2008.22.3243
- Eide J.G., Welch K.C., Adappa N.D. et al. Sinonasal inverted papilloma and squamous cell carcinoma: contemporary management and patient outcomes. *Cancers (Basel)* 2022;14(9):2195. DOI: 10.3390/cancers14092195
- Goudakos J.K., Blioskas S., Nikolaou A. et al. Endoscopic resection of sinonasal inverted papilloma: systematic review and meta-analysis. *Am J Rhinol Allergy* 2018;32(3):167–74. DOI: 10.1177/1945892418765004
- Schreiber A., Ferrari M., Rampinelli V. et al. Modular endoscopic medial maxillectomies: quantitative analysis of surgical exposure in a preclinical setting. *World Neurosurg* 2017;100:44–55. DOI: 10.1016/j.wneu.2016.12.094
- Lee J.T., Yoo F., Wang M. et al. Modified endoscopic Denker approach in management of inverted papilloma of the anterior

- maxillary sinus. *Int Forum Allergy Rhinol* 2020;10(4):533–8. DOI: 10.1002/alr.22513
15. Stavrakas M., Karkos P.D., Tsinaslanidou Z., Constantinidis J. Endoscopic Denker's approach for the treatment of extensive sinonasal tumors: our experience. *Laryngoscope* 2021;131(7): 1458–62. DOI: 10.1002/lary.29235
 16. Bertazzoni G., Accorona R., Schreiber A. et al. Postoperative long-term morbidity of extended endoscopic maxillectomy for inverted papilloma. *Rhinology* 2017;55(4):319–25. DOI: 10.4193/Rhin17.035
 17. Zhou B., Han D.M., Cui S.J. et al. Intranasal endoscopic prelacrimal recess approach to maxillary sinus. *Chin Med J (Engl)* 2013;126(7):1276–80.
 18. Simmen D., Veerasigamani N., Briner H.R. et al. Anterior maxillary wall and lacrimal duct relationship – CT analysis for prelacrimal access to the maxillary sinus. *Rhinology* 2017;55(2):170–4. DOI: 10.4193/Rhino16.318
 19. Arosio A.D., Valentini M., Canevari F.R. et al. Endoscopic endonasal prelacrimal approach: radiological considerations, morbidity, and outcomes. *Laryngoscope* 2021;131(8):1715–21. DOI: 10.1002/lary.29330
 20. Vatcharayothin N., Kasemsiri P., Thanaviratananich S., Thongrong C. Evaluating endoscopic ipsilateral endonasal corridor approaches to the anterolateral wall of the maxillary sinus: a computerized tomography study. *Int Arch Otorhinolaryngol* 2021;26(1):e085–90. DOI: 10.1055/s-0041-1724092
 21. Peris-Celda M., Pinheiro-Neto C.D., Scopel T.F. et al. Endoscopic endonasal approach to the infraorbital nerve with nasolacrimal duct preservation. *J Neurol Surg B Skull Base* 2013;74(6):393–8. DOI: 10.1055/s-0033-1347372
 22. Upadhyay S., Dolci R.L., Buohliqah L. et al. Effect of incremental endoscopic maxillectomy on surgical exposure of the pterygopalatine and infratemporal fossae. *J Neurol Surg B Skull Base* 2016;77(1):66–74. DOI: 10.1055/s-0035-1564057

Вклад авторов

Г.Б. Беччук: создание концепции исследования, обзор публикаций по теме статьи, сбор и анализ клинических данных, написание текста статьи;

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

М.З. Джафарова: сбор клинических данных для анализа;

А.А. Бахтин: сбор и анализ морфологического материала;

О.А. Сапегина: подготовка иллюстраций по морфологическому материалу.

Authors' contribution

G.B. Bechchuk: research concept, review of publications on the topic of the article, collection and analysis of clinical data, article writing;

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

M.Z. Dzhafarova: collection of clinical data for analysis;

A.A. Bakhtin: collection and analysis of morphological material;

O.A. Sapagina: preparation of illustrations on morphological material.

ORCID авторов / ORCID of authors

Г.Б. Беччук / G.B. Bechchuk: <https://orcid.org/0000-0003-4642-9307>

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

М.З. Джафарова / M.Z. Dzhafarova: <https://orcid.org/0000-0001-5895-5764>

А.А. Бахтин / A.A. Bakhtin: <https://orcid.org/0000-0003-0232-0545>

О.А. Сапегина / O.A. Sapagina: <https://orcid.org/0000-0002-4353-7911>

Конфликт интересов. 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

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике медицинского центра «Гута-Клиник».

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 Medical Center “Guta-Clinic”.

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

Статья поступила: 23.02.2023. **Принята к публикации:** 15.03.2023.

Article submitted: 23.02.2023. **Accepted for publication:** 15.03.2023.

DOI: 10.17650/2222-1468-2023-13-1-32-40



Определение тиреоглобулина в смыве из пункционной иглы для диагностики метастазов дифференцированного рака щитовидной железы в лимфатические узлы шеи

Н.В. Северская, И.В. Чеботарева, Н.В. Желонкина, М.И. Рыженкова, А.А. Ильин, П.А. Исаев, В.В. Полькин, С.А. Иванов, А.Д. Каприн

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249036 Обнинск, ул. Королева, 4

Контакты: Наталья Викторовна Северская severskn@mrrc.obninsk.ru

Введение. Определение тиреоглобулина (ТГ) в смыве из пункционной иглы рекомендовано для диагностики метастазов дифференцированного рака щитовидной железы (ДРЩЖ), однако метод не стандартизован и отсутствуют единые рекомендации по пороговому значению этого показателя, что затрудняет интерпретацию результатов.

Цель исследования – провести анализ ТГ в смыве из иглы при пункции образований на шее различной природы и определить его оптимальное пороговое значение для диагностики метастазов ДРЩЖ.

Материалы и методы. Под контролем ультразвукового исследования пунктированы 1258 образований на шее у 591 пациента, 566 из которых – с подтвержденным ДРЩЖ. В 1023 случаях пункция выполнена больным после тиреоидэктомии, в 22 – после гемитиреоидэктомии, в 213 – с сохраненной щитовидной железой. Игла после пункции промывалась в 1 мл физраствора, в котором затем исследовали концентрацию ТГ. Уровень ТГ в смыве сравнивали с гистологическим ($n = 522$) или цитологическим заключением, если операция не проводилась. Пороговое значение ТГ в смыве определено с помощью ROC-анализа.

Результаты. Метастазы ДРЩЖ в лимфатические узлы выявлены в 577 пунктатах. В 9 случаях пунктат получен из метастазов рака щитовидной железы (РЩЖ), не экспрессирующего ТГ (недифференцированный РЩЖ, низкодифференцированный РЩЖ, РЩЖ из столбчатых клеток), в 22 случаях – из метастазов других злокачественных новообразований в лимфатические узлы шеи (рак легкого, муцинозная опухоль мягких тканей, рак яичника, пищевода, меланома, нейроэндокринная опухоль). В 6 – из других опухолей шеи (лимфома, аденома паращитовидной железы, невринома). В 26 случаях образование расценено как нормальная тиреоидная ткань, оставшаяся после тиреоидэктомии, в 37 – как послеоперационная серома или гранулема, в 1 – как боковая киста шеи, в 578 – как гиперплазия лимфатического узла, в 2 – как саркоидоз. Уровень ТГ в смыве из метастаза ДРЩЖ и тиреоидного остатка значительно отличался от такового из образований нетиреоидной природы ($p < 0,0001$). При пороговом значении ТГ 7,8 нг/мл чувствительность определения ТГ в смыве при диагностике метастазов ДРЩЖ составила 94 %, специфичность – 95 %, а при пороговом значении 20 нг/мл – 90 и 98 % соответственно. Ложноотрицательные результаты получены при пункции ДРЩЖ с плоскоклеточной метаплазией или при малом количестве опухолевых клеток в пунктате, ложноположительные результаты – чаще при пункции образований уровней VI и IV по сравнению с опухолями другой локализации (8 % против 4 %; $p = 0,04$). Не выявлено различий в количестве ложноположительных результатов у больных до тиреоидэктомии и после нее ($p = 0,17$), но у пациентов после тиреоидэктомии с сывороточным уровнем ТГ >200 нг/мл количество ложноположительных результатов ТГ в смыве было значительно выше, чем при меньшем значении сывороточного ТГ (28 % против 3 %; $p = 0,0004$). При сравнении информативности цитологического исследования и определения ТГ в смыве выявлено преимущество последнего метода в диагностике кистозных метастазов, а первого – в диагностике микрометастазов и опухолей, не экспрессирующих ТГ. Определение ТГ в смыве повышало чувствительность цитологического исследования на 8 %. Совместное применение этих методов выявило метастазы ДРЩЖ у 100 % пациентов.

Заключение. Определение ТГ в смыве из пункционной иглы является полезным дополнением к цитологическому исследованию, повышающим информативность последнего главным образом за счет лучшего выявления кистозных метастазов ДРЩЖ. Оптимальным пороговым значением ТГ в смыве предлагается считать 20 нг/мл, при котором наблюдается меньшее количество ложноположительных результатов.

Ключевые слова: рак щитовидной железы, тиреоглобулин в смыве из пункционной иглы, метастазы в лимфатические узлы шеи

Для цитирования: Северская Н.В., Чеботарева И.В., Желонкина Н.В. и др. Определение тиреоглобулина в смыве из пункционной иглы для диагностики метастазов дифференцированного рака щитовидной железы в лимфатические узлы шеи. Опухоли головы и шеи 2023;13(1):32–40. DOI: 10.17650/2222-1468-2023-13-1-32-40

Thyroglobulin measurement in the needle washout for diagnosis of lymph node metastases of differentiated thyroid cancer

N.V. Severskaya, I.V. Chebotareva, N.V. Zhelonkina, M.I. Ryzhenkova, A.A. Ilyin, P.A. Isaev, V.V. Polkin, S.A. Ivanov, A.D. Kaprin

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

Contacts: Natalia Viktorovna Severskaya severskn@mrrc.obninsk.ru

Introduction. Measurement of thyroglobulin (Tg) in a washout after fine-needle aspiration (FNA) is recommended for the diagnosis of metastases of differentiated thyroid cancer (DTC), but the method is not standardized and there is no recommended threshold value of Tg washout, which makes it difficult to interpret the results.

Aim. To analyze Tg in the washout after FNA of lesions of different origin on the neck and to determine its optimal cut-off for the diagnosis of DTC metastases.

Materials and methods. Ultrasound-guided FNA was performed in 1258 neck masses from 591 patients, 566 of them with confirmed DTC. In 1023 lesions, FNA was performed after thyroidectomy, 22 – after lobectomy, 213 – with preserved thyroid gland. The needle after FNA was washed in 1 ml of saline, in which the concentration of Tg was then examined. The level of Tg in the washout was compared with the histological ($n = 522$) or cytological diagnosis if no surgery was performed. The cut-off for Tg washout was determined by ROC analysis.

Results. DTC lymph node metastases detected in 577 specimens. Nine specimens were obtained from metastases of thyroid cancer (TC) that does not express Tg (anaplastic TC, poorly differentiated TC, columnar-cell variant DTC), 22 – from neck metastases of other malignancy (lung cancer, mucinous soft tissues tumor, ovarian cancer, esophageal cancer, melanoma, neuroendocrine tumor), 6 – from other tumors of the neck (lymphoma, parathyroid adenoma, neurinoma). In 26 cases, the specimen was regarded as normal thyroid tissue left after thyroidectomy, 37 – postoperative seroma or granuloma, 1 – cyst of the neck, 578 – lymph node hyperplasia, 2 – sarcoidosis. The level of Tg washout from DTC metastasis and thyroid remnant significantly differed from that of non-thyroidal origin ($p < 0.0001$). At the cut-off of 7.8 ng/ml, the sensitivity and specificity of Tg washout in the diagnosis of DTC metastases is 94 and 95 %, and at the cut-off of 20 ng/ml, 90 and 98 %, respectively. False-negative results were obtained from DTC with squamous metaplasia or sparse tumor cells in a specimen. False-positive results were obtained more often from lesions of level VI and IV compared with other localizations (8 % versus 4 %; $p = 0.04$). There were no differences in false positive rate in patients before and after thyroidectomy ($p = 0.17$), but in patients after thyroidectomy with a serum Tg > 200 ng/ml, the false positive rate of Tg washout was significantly higher than that with a lower level of serum Tg (28 % versus 3 %; $p = 0.0004$). When comparing diagnostic performance of cytology and Tg washout, the advantage of the latter is in the diagnosis of cystic metastases, and the former is in the diagnosis of micrometastases and tumors that do not express Tg. Thyroglobulin in the washout increased the sensitivity of the cytology by 8 %. The combined use of these methods detected DTC metastases in 100 % of patients.

Conclusion. Measurement of Tg in the washout is a useful addition to the cytology, increasing the diagnostic performance of the latter, mainly due to better detection of cystic metastases of DTC. The optimal suggested cut-off for Tg washout is 20 ng/mL, at which there are fewer false positives.

Keywords: thyroid cancer, thyroglobulin washout, lymph node metastasis

For citation: Severskaya N.V., Chebotareva I.V., Zhelonkina N.V. et al. Thyroglobulin measurement in the needle washout for diagnosis of lymph node metastases of differentiated thyroid cancer. Opuhohli golovy i shei = Head and Neck Tumors 2023;13(1):32–40. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2023-13-1-32-40

Введение

В структуре злокачественных новообразований (ЗНО) щитовидной железы (ЩЖ) большую долю составляет дифференцированный рак из фолликулярных клеток (ДРЩЖ), представленный папиллярным, фолликулярным раком и раком из оксифильных клеток (гюртлеклеточный рак). Характерной особенностью ДРЩЖ является сохранение способности клеток опухоли синтезировать тиреоглобулин (ТГ) [1].

Тиреоглобулин – высокомолекулярный гликопротеин, который синтезируется как нормальными тиреоцитами, так и клетками ДРЩЖ. Повышенный уровень ТГ в крови у пациента после тиреоидэктомии и радиойодаблации сигнализирует о наличии рецидива ДРЩЖ [2].

Не менее чем у 30 % больных ДРЩЖ имеются метастазы в лимфатические узлы (ЛУ) шеи. По данным центров, где в рутинной практике выполняется биопсия

сторожевых ЛУ или профилактическая лимфодиссекция, частота метастатического поражения ЛУ при ДРЩЖ может достигать 90 % [3].

Для диагностики метастазов в ЛУ шеи используют тонкоигольную аспирационную биопсию (ТАБ) с последующим цитологическим исследованием. Для улучшения диагностики метастазов ДРЩЖ предложено определять концентрацию ТГ в смыве из пункционной иглы. В норме в ЛУ ТГ быть не должно. Обнаружение ТГ в смыве свидетельствует о том, что пункция взята из тиреоидной ткани (нормальной или ДРЩЖ из фолликулярных клеток).

Впервые данную методику предложили F. Rasini и соавт. (1992) для дифференциальной диагностики образований на шее, расположенных вне ЩЖ [4]. Было рекомендовано промывать иглу после пункции в 0,5 мл сыворотки, не содержащей ТГ, затем в полученном растворе определять концентрацию ТГ. Высокий уровень ТГ в смыве свидетельствовал о метастазе ДРЩЖ. При пороговом значении ТГ 21,7 нг в пунктате чувствительность определения этого показателя в смыве была выше, чем при цитологическом исследовании (100 и 86 % соответственно).

Дальнейшие исследования подтвердили высокую информативность определения ТГ в смыве из пункционной иглы для диагностики метастазов ДРЩЖ [5]. В сочетании с цитологическим исследованием определение ТГ в смыве улучшало диагностику метастазов ДРЩЖ до 100 % [6]. В настоящее время определение ТГ в смыве для выявления метастазов ДРЩЖ внесено в клинические рекомендации разных стран [2, 7–9]. В российских клинических рекомендациях [10] при подозрении на метастазы ДРЩЖ рекомендовано проводить прицельную ТАБ, которая дополняется определением ТГ в смыве из пункционной иглы. Однако на сегодняшний день метод определения ТГ в смыве не стандартизирован [2], отсутствуют единые рекомендации по пороговому значению этого показателя для дифференциальной диагностики метастазов ДРЩЖ, что затрудняет интерпретацию полученных результатов. В руководстве Американской ассоциации клинических эндокринологов/Американского колледжа эндокринологии/Ассоциации врачей-эндокринологов (American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology/Associazione Medici Endocrinology, AACE/ACE/AME) каждому учреждению рекомендовано разработать свое пороговое значение опухолевых маркеров в смыве [7]. В данной работе мы представляем результаты сопоставления концентрации ТГ в смыве с данными морфологического исследования и анализа возможности использования ТГ в смыве для диагностики метастазов ДРЩЖ.

Цель исследования – провести анализ ТГ в смыве из иглы при пункции образований на шее различной природы и определить его оптимальное пороговое значение для диагностики метастазов ДРЩЖ.

Материалы и методы

Проанализированы истории болезни 591 пациента с образованиями на шее неясной природы, выявленными при ультразвуковом исследовании (УЗИ) с 2016 по 2022 г.: из них 566 больных раком ЩЖ (РЩЖ) с подозрением на метастазы в ЛУ шеи и 25 – с увеличением или изменением структуры шейных ЛУ без РЩЖ. Всем больным проводилась ТАБ с последующим цитологическим исследованием и определением ТГ в смыве из пункционной иглы. Пунктированы 1258 образований на шее. В 1023 случаях пункция выполнена пациентам после тиреоидэктомии, в 22 – после гемитиреоидэктомии, в 213 – с сохраненной ЩЖ (в том числе до тиреоидэктомии).

Тонкоигольная аспирационная биопсия проводилась под контролем УЗИ. Аспират после пункции наносился на предметное стекло для приготовления цитологического препарата. Игла после пункции промывалась в 1 мл физраствора. Затем в полученном растворе определялась концентрация ТГ с помощью иммунорадиометрического анализа (IZOTOP, Венгрия) (до 2021 г.) или на платформе Cobas (Roche, Германия) (с 2021 г.). Аналитическая чувствительность метода определения ТГ (IZOTOP) – 0,022 нг/мл, предел измерения – 250 нг/мл. Аналитическая чувствительность метода определения ТГ (Cobas) – 0,02 нг/мл, предел измерения – 500 нг/мл. Уровень ТГ >500 нг/мл в смыве представлен как 500 нг/мл. Концентрация ТГ в сыворотке крови у пациентов после тиреоидэктомии определялась тем же методом. В случае превышения ТГ верхнего предела обнаружения сыворотка разводилась для получения точного количественного результата.

Концентрация ТГ в смыве сопоставлена с результатами цитологического исследования. Кроме того, 522 пунктированных образования верифицированы при гистологическом исследовании (послеоперационное исследование или трепанобиопсия). В случае расхождения цитологического и гистологического результатов гистологическое исследование считалось приоритетным.

Статистическая обработка проведена с помощью программ SPSS Statistics 17.0 и GraphPad Prism 8. Описательная статистика групп представлена в виде среднего \pm стандартное отклонение, медианы и 1-го и 3-го квартилей. Для сравнения групп использовали *t*-критерий и однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA). Для сравнения качественных признаков применяли двусторонний критерий Фишера. Различия считали значимыми при $p < 0,05$. Для определения порогового значения ТГ в смыве использовали анализ ROC-кривых. Оценивали также чувствительность, специфичность, точность и прогностическую ценность положительного и отрицательного результатов по соответствующим формулам.

Результаты

По результатам морфологического исследования метастазы ДРЩЖ в ЛУ шеи выявлены в 577 пунктированных образованиях. В 9 случаях пунктат был получен из метастаза другой гистологической формы РЩЖ (недифференцированного РЩЖ – в 3 случаях, низкодифференцированного РЩЖ – в 2, РЩЖ из столбчатых клеток, не экспрессирующий ТГ, – в 4), в 22 – из метастазов иных ЗНО в ЛУ шеи (рака легкого – в 10 случаях, муцинозной опухоли мягких тканей – в 4, рака яичника – в 3, рака пищевода – в 2, меланомы – в 1, нейроэндокринной опухоли – в 1), в 6 – из других опухолей шеи (из лимфомы – в 2 случаях, аденомы паращитовидной железы – в 2, невриномы – в 2). В 26 случаях при пункции очага в ложе удаленной ЩЖ выявлена нормальная тиреоидная ткань, оставшаяся после тиреоидэктомии, в 37 – послеоперационная серома или очаг гранулематозного воспаления. В 578 пунктатах получена картина гиперплазии лимфоидной ткани (в 2 случаях – саркоидоз). У 1 пациента образование расценено как боковая киста шеи (табл. 1).

Концентрация ТГ в смыве из пункционной иглы при пункции метастаза ДРЩЖ была значимо выше, чем при метастазах других ЗНО и неопухолевого лимфаденопатии ($p < 0,0001$; t -критерий). Однако при пункции тиреоидного остатка уровень ТГ в смыве был таким же высоким ($p = 0,31$; t -критерий). Умеренное повышение концентрации ТГ также получено при кисте шеи (см. табл. 1; рис. 1).

Для определения порогового значения ТГ в смыве для диагностики метастазов ДРЩЖ был проведен ROC-анализ. Положительными считались подтвержденные при гистологическом исследовании (или цитологическом, если гистологическое исследование не проводилось) метастазы ДРЩЖ. Результаты пункции тиреоидного остатка и кисты шеи исключены из анализа. Случаи РЩЖ с иммуногистохимическим (ИГХ) подтверждением отсутствия экспрессии ТГ рассматривались как отрицательные, при подтвержденной или неизвестной ИГХ-экспрессии ТГ – как положительные. Реактивные ЛУ, послеоперационные изменения в ложе удаленной ЩЖ (серома, гранулема), метастазы других ЗНО, а также образования нетиреоидной природы считались отрицательным результатом.

При пороговом значении ТГ 7,8 нг/мл чувствительность определения ТГ в смыве при диагностике метастазов ДРЩЖ составила 94 %, специфичность – 95 %, при пороговом значении ТГ 20 нг/мл – 90 и 98 % соответственно.

Анализ ложноположительных и ложноотрицательных результатов. При пороговом значении ТГ 7,8 нг/мл ложноотрицательные результаты получены в 6 % (37/577) случаев. Из них в 5 случаях имелась плоскоклеточная метаплазия папиллярного РЩЖ, в 4 – высокий уровень антител к ТГ в сыворотке крови. У 18 больных

Таблица 1. Концентрация тиреоглобулина (Тг) в смыве из пункционной иглы образований различной природы

Table 1. Thyroglobulin (Tg) concentration in washout for lesions of different nature

| Диагноз Diagnosis | Число пунктатов, n Number of biopsies, n | ТГ в смыве, нг/мл TG in the washout, ng/mL | |
|---|--|---|-------------|
| | | Me [Q1; Q3] | M ± SD |
| Метастаз ДРЩЖ DTC metastasis | 577 | 500 [138; 500] | 421 ± 280 |
| Тиреоидный остаток Thyroid residue | 26 | 500 [264; 500] | 479 ± 251 |
| Метастаз другого РЩЖ* Metastasis of other TC* | 9 | 0,04 [0,04; 0,4] | 0,23 ± 0,36 |
| Гиперплазия лимфатического узла/саркоидоз Lymph node hyperplasia/sarcoidosis | 580 | 0,4 [0,1; 1,2] | 2,4 ± 14 |
| Послеоперационная серома/гранулема Postoperative seroma/granuloma | 37 | 0,9 [0,3; 4,6] | 5,3 ± 9,8 |
| Метастазы других злокачественных новообразований** Metastases of other malignant neoplasms** | 22 | 0,26 [0,12; 1,7] | 1,3 ± 2,8 |
| Лимфома Lymphoma | 2 | 0,77 [0,60; 0,93] | 0,77 ± 0,23 |
| Аденома паращитовидной железы Parathyroid adenoma | 2 | 0,12 [0,04; 0,20] | 0,12 ± 0,11 |
| Невринома Neurinoma | 2 | 0,3 [0,2; 0,4] | 0,3 ± 0,14 |
| Боковая киста шеи Lateral neck cyst | 1 | 40,9 | – |

*Недифференцированный рак, низкодифференцированный рак, рак из столбчатых клеток (ТГ-отрицательный при иммуногистохимическом исследовании). **Рак легкого, яичника, меланома, рак молочной железы, пищевода, нейроэндокринная опухоль, муцинозная аденокарцинома мягких тканей.

Примечание. РЩЖ – рак щитовидной железы; ДРЩЖ – дифференцированный рак щитовидной железы.

*Anaplastic cancer, poorly differentiated cancer, columnar cell cancer (Tg-negative in immunohistochemical analysis). **Lung, ovarian cancers, melanoma, breast cancer, esophageal cancer, neuroendocrine tumor, mucinous adenocarcinoma of the soft tissues.

Note. TC – thyroid cancer; DTC – differentiated thyroid cancer.

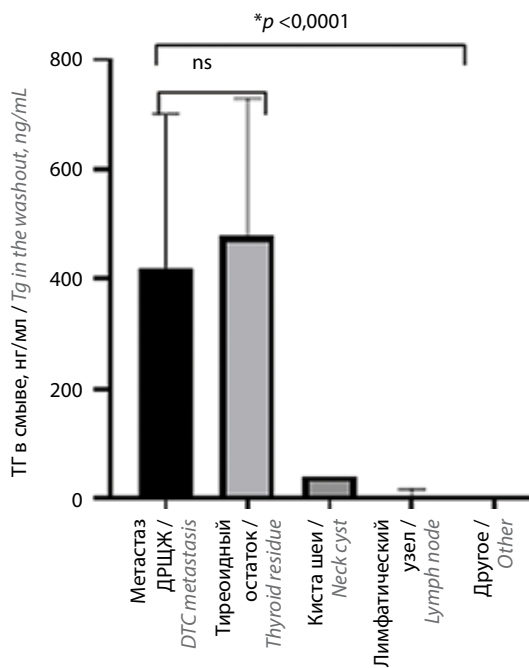


Рис. 1. Концентрация тиреоглобулина (ТГ) в смыве из иглы при пункции образований различной природы. ДРЩЖ – дифференцированный рак щитовидной железы

Fig. 1. Thyroglobulin (Tg) level in the washout in lesions of different nature. DTC – differentiated thyroid cancer

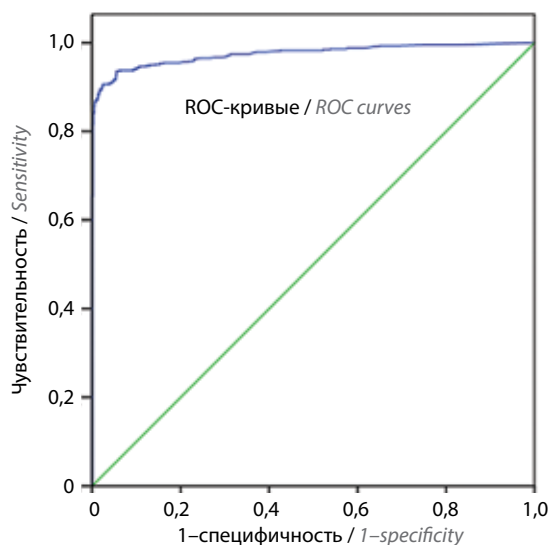


Рис. 2. ROC-анализ значений тиреоглобулина в смыве из пункционной иглы для диагностики дифференцированного рака щитовидной железы ($n = 1231$). Площадь под ROC-кривой (AUC) = 0,975 (95 % доверительный интервал 0,966–0,984)

Fig. 2. ROC analysis of thyroglobulin levels in the washout for diagnosis of differentiated thyroid cancer ($n = 1231$). Area under ROC curve (AUC) = 0.975 (95 % confidence interval 0.966–0.984)

при цитологическом исследовании выявлены единичные клетки, подозрительные на папиллярный РЩЖ, на фоне лимфоидных элементов, что указывает на малое количество материала, полученное при ТАБ. Под-

тверждением данной гипотезы может служить то, что у 50 % пациентов с ложноотрицательным результатом ТГ в смыве при пункции другого метастатически измененного ЛУ получен высокий уровень ТГ.

Ложноположительные результаты, помимо пункции тиреоидного остатка ($n = 26$) и боковой кисты шеи ($n = 1$), получены в 35 (5 %) образцах из 654, из них в 11 случаях – при сохраненной ЩЖ (до тиреоидэктомии), в 1 – после гемитиреоидэктомии. Максимальный уровень ТГ в пунктате ЛУ (85 и 307 нг/мл) без признаков его метастатического поражения наблюдался у 2 пациентов с очень высоким уровнем сывороточного ТГ (>8800 нг/мл). В 6 случаях умеренно повышенного ТГ в смыве, от 15 до 42 нг/мл, при цитологическом исследовании получена картина послеоперационного воспаления (детрит, гистиоциты, оксифильное вещество).

Частота ложноположительных результатов ТГ в смыве была выше при пункции образований, локализованных пре- и паратрахеально и паравазально в нижней трети шеи (уровни IV и VI) по сравнению с другой локализацией (8 % против 4 %; $p = 0,04$; критерий Фишера). Не выявлено различий в количестве ложноположительных результатов у больных до тиреоидэктомии и после нее ($p = 0,17$), но у больных после тиреоидэктомии с сывороточным уровнем ТГ >200 нг/мл количество ложноположительных результатов ТГ в смыве было значимо выше, чем при меньшем значении сывороточного ТГ (28 % против 3 %; $p = 0,0004$; критерий Фишера).

Сравнение цитологического исследования и определения тиреоглобулина в смыве из пункционной иглы. Для сравнения чувствительности цитологического исследования и определения ТГ в смыве были проанализированы гистологически подтвержденные случаи ДРЩЖ ($n = 513$). Метастазы других ЗНО не включены в расчет. При использовании пороговых значений, установленных по ROC-анализу, чувствительность цитологического исследования при диагностике метастазов ДРЩЖ была сопоставима с определением ТГ в смыве (табл. 2). Ложноотрицательные цитологические результаты чаще всего были получены при пункции образований с кистозной дегенерацией (70 %; 23/33), в пунктате которых не обнаруживали клетки РЩЖ, но уровень ТГ в таких образованиях был всегда высоким. Ложноотрицательные результаты ТГ в смыве наблюдались при пункции ДРЩЖ с плоскоклеточной метаплазией, а также при малом количестве опухолевых клеток в пунктате.

Совместное использование цитологического исследования и определения ТГ в смыве при пороге ТГ как 7,8 нг/мл, так и 20 нг/мл повышало чувствительность до 100 %, поскольку во всех случаях ложноотрицательных цитологических результатов ($n = 33$) уровень ТГ в смыве был >100 нг/мл.

Таблица 2. Диагностическая информативность цитологического исследования и определения тиреоглобулина (ТГ) в смыве из пункционной иглы при наличии гистологического подтверждения ($n = 513$)

Table 2. Diagnostic performance of cytology and thyroglobulin (Tg) measurement in the washout in histologically confirmed cases ($n = 513$)

| Показатель Characteristic | Цитологическое исследование, % (n) Cytology, % (n) | Порог ТГ в смыве 7,8 нг/мл, % (n) Tg cut-off in the washout 7.8 ng/mL, % (n) | Порог ТГ в смыве 20 нг/мл, % (n) Tg cut-off in the washout 20 ng/mL, % (n) |
|---------------------------------|---|---|---|
| Чувствительность Sensitivity | 92 (394/427) | 93 (399/427) | 89 (381/427) |
| Специфичность Specificity | 97 (83/86) | 94 (81/86) | 99 (85/86) |
| Точность Accuracy | 93 (477/513) | 94 (480/513) | 91 (466/513) |
| ПЦПР PPV | 99 (394/397) | 99 (399/404) | 100 (381/382) |
| ПЦОР NPV | 72 (83/116) | 74 (81/109) | 65 (85/131) |

Примечание. ПЦПР – прогностическая ценность положительного результата; ПЦОР – прогностическая ценность отрицательного результата.

Note. PPV – positive prognostic value; NPV – negative prognostic value.

Обсуждение

Несмотря на то, что определение ТГ в смыве включено во многие клинические рекомендации по диагностике метастазов ДРЩЖ, остается ряд нерешенных вопросов. Нет единых рекомендаций по пороговому значению ТГ в смыве, возможностям использования этого метода у пациентов без тиреоидэктомии, недостаточно данных о влиянии различных факторов, таких как эффект матрицы (физраствор, который может искажать результат иммунологической реакции), при применении разных тест-систем, а также интерференции с сывороточным ТГ и антителами к ТГ [2, 5].

Мы провели исследование ТГ в смыве с пункционной иглы 1258 образований на шее неясной природы, из них 577 (46 %) морфологически определены как метастазы ДРЩЖ. Концентрация ТГ в смыве при пункции метастазов ДРЩЖ была значимо выше по сравнению с этим показателем при пункции реактивных ЛУ и образований другой природы. Однако при пункции остатка тиреоидной ткани, который приходится дифференцировать с продолженным ростом ДРЩЖ и метастазами в ЛУ шеи, концентрация ТГ в смыве была такой же высокой, что не позволяет дифференцировать эти 2 состояния с помощью данного метода. Поэтому определение ТГ в смыве может рассматриваться только как дополнение к цитологическому исследованию, особенно при пункции пре- и паратрахеально расположенных образований.

Для дифференциальной диагностики метастазов ДРЩЖ предлагалось использовать различные пороговые значения ТГ в смыве: от 0,2 до 77 нг/мл [11]. Выбор оптимального порогового значения основывал-

ся на разных выборках пациентов и различных подходах [3]. Основные различия в выборках касались контрольной группы, т. е. образований, не относящихся к метастазам ДРЩЖ, и методов подтверждения отрицательного результата (гистологическое, цитологическое исследование, регресс размеров реактивного ЛУ при УЗИ в динамике). Количественно пороговое значение ТГ в смыве определяли также разными методами: как максимальное значение или 97 %-й перцентиль, или среднее $\pm 2SD$ ТГ в смыве из образований с подтвержденным отсутствием метастаза ДРЩЖ [3]. Многие авторы принимали минимальный порог ТГ ≤ 1 нг/мл, исходя из соображений, что в норме ТГ в ЛУ быть не должно [6, 12]. Некоторые исследователи использовали ROC-анализ для выбора порогового значения ТГ при оптимальных чувствительности и специфичности [13]. Предлагалось также использовать различные пороговые значения для пациентов после тиреоидэктомии и с сохраненной ЩЖ [14]. В рекомендациях European Thyroid Association (ETA) предлагалось оценивать значение ТГ < 1 нг/мл в пунктате как норму, в диапазоне 1–10 нг/мл – сравнивать с цитологией, а > 10 нг/мл – рассматривать как подозрение на опухолевую ткань [8]. В недавнем метаанализе [15], включающем 22 исследования (2670 ЛУ), показано, что максимальная чувствительность определения ТГ в смыве наблюдается при пороговом значении ТГ 1 нг/мл (94 %), а максимальная специфичность – при пороге ТГ 40 нг/мл (97 %).

Мы использовали ROC-анализ для поиска оптимального порогового значения ТГ в смыве. При включении в ROC-анализ всех случаев (оперированные и неоперированные пациенты) и исключения

пунктатов, полученных из тиреоидного остатка, чувствительность и специфичность при пороговом значении ТГ 7,8 нг/мл составили 94 и 95 % соответственно, а при пороговом значении 20 нг/мл – 90 и 98 % соответственно. Если рассматривать исследование ТГ в смыве как дополнительный метод, повышающий информативность цитологического исследования, то лучшим пороговым значением ТГ, при котором меньше ложноположительных результатов, будет 20 нг/мл.

Ложноотрицательные результаты получены из образований, вероятно, потерявших способность экспрессировать ТГ (папиллярный рак с плоскоклеточной метаплазией), а также при малом количестве опухолевых клеток в пунктате, которые, возможно, пошли на приготовление мазка и не остались в пункционной игле.

Ложноположительные результаты были получены при пункции тиреоидного остатка и боковой кисты шеи (до 41 нг/мл). Частота ложноположительных результатов ТГ в смыве была выше при пункции образований, локализованных пре- и паратрахеально и паравазально в нижней трети шеи (уровни IV и VI) по сравнению с другой локализацией (8 % против 4 %), что также можно объяснить возможным прохождением иглы через тиреоидные остатки в ложе при пункции пре- и паратрахеальных ЛУ. В недавнем исследовании Х. Ја и соавт. также было продемонстрировано, что информативность ТГ в смыве выше при пункции паравазальных ЛУ (уровни II–V) по сравнению с образованиями центральной клетчатки шеи [16]. Чувствительность и специфичность для образований латеральной группы составили 96 и 96 % соответственно, для центральной – 73 и 68 % соответственно. Пороговое значение ТГ в смыве для диагностики латеральных ЛУ составило 16,8 нг/мл, для общей группы – 28,3 нг/мл [16].

С учетом возможной интерференции сывороточного ТГ с ТГ в смыве из пункционной иглы некоторые авторы предложили использовать разные пороговые значения для пациентов до и после тиреоидэктомии. F. Voi и соавт. рекомендовали порог ТГ 36 нг/мл для неоперированных пациентов и 1,7 нг/мл – для пациентов, перенесших тиреоидэктомию [14]. Авторы других исследований предложили использовать единое пороговое значение для оперированных и неоперированных больных [17]. В нашем исследовании также не выявлено влияния наличия или отсутствия тиреоидэктомии в анамнезе на количество ложноположительных результатов и, соответственно, специфичность метода. Однако у пациентов после тиреоидэктомии с высоким уровнем сывороточного ТГ (>200 нг/мл) чаще наблюдалось умеренное повышение ТГ в пунктате ЛУ без метастатического поражения, возможно, за счет контаминации пунктата кровью (28 % против 3 %). В данном случае сывороточный ТГ определялся только у больных после

тиреоидэктомии, поскольку исследование ТГ в сыворотке до операции не рекомендовано.

Сравнение информативности цитологического исследования и определения ТГ в смыве из пункционной иглы продемонстрировало аналогичные показатели чувствительности и специфичности, но каждый метод имел свои преимущества. Цитологическое исследование лучше выявляло единичные опухолевые клетки в пунктате ЛУ (микрометастазы), тогда как определение ТГ в смыве было более информативно при кистозных метастазах ДРЩЖ. Определение ТГ в смыве в качестве дополнения к цитологическому исследованию позволяет улучшить выявляемость метастазов ДРЩЖ на 8%, причем как при пороговом значении ТГ как 7,8 нг/мл, так и 20 нг/мл. А с учетом того, что во всех случаях кистозных метастазов, которые были пропущены при цитологическом исследовании, уровень ТГ в смыве составлял >100 нг/мл, при рассмотрении определения ТГ в смыве в качестве дополнительного, уточняющего метода при получении кистозного содержимого порогом для принятия решения о лимфодиссекции может считаться уровень ТГ в смыве 100 нг/мл. Ранее порог уровня ТГ >100 нг/мл был предложен M.J. Kim и соавт. [17] для определения показаний к лимфодиссекции, так как при таком значении не было ни одного ложноположительного результата. В нашей группе в 1 случае уровень ТГ в смыве превышал 100 нг/мл при отсутствии данных, свидетельствующих о метастатическом поражении. Тем не менее вероятность метастаза ДРЩЖ при уровне ТГ в смыве >100 нг/мл при исключении пункции тиреоидного остатка превышала 99,8 %.

Настоящее исследование имеет ограничения. Не все пациенты с подозрением на метастаз ДРЩЖ при цитологическом исследовании или высоком уровне ТГ в смыве в дальнейшем оперированы, и не у всех диагноз подтвержден гистологически. Нет полной уверенности, что те образования, которые визуализированы и пунктированы при УЗИ, обнаружены и удалены во время операции, особенно у больных, которым выполнялись повторные операции на шее.

Заключение

Определение ТГ в смыве из пункционной иглы является полезным дополнением к цитологическому исследованию, позволяющим повысить информативность последнего главным образом за счет лучшего выявления кистозных метастазов ДРЩЖ. Оптимальным пороговым значением ТГ в смыве предлагается считать 20 нг/мл, при котором наблюдается меньшее количество ложноположительных результатов. Основной причиной ложноположительных результатов является пункция тиреоидного остатка, реже – контаминация сывороточным ТГ, а ложноотрицательных результатов – отсутствие экспрессии ТГ опухолью при некоторых вариантах ДРЩЖ, а также малое количество

опухолевых клеток в пунктате. Совместное применение цитологического исследования и определения ТГ

в смыве из пункционной иглы повышает выявляемость метастазов ДРЩЖ до 100 %.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- WHO Classification of tumours of endocrine organs. Ed. by R.V. Lloyd, R.Y. Osamura, G. Kloppel et al. 4th edn. IARC: Lyon, 2017.
- Haugen B.R., Alexander E.K., Bible K.C. et al. American thyroid association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2016;26(1): 1–133. DOI: 10.1089/thy.2015.0020
- Torres M.R., Nóbrega Neto S.H., Rosas R.J. et al. Thyroglobulin in the washout fluid of lymph-node biopsy: what is its role in the follow-up of differentiated thyroid carcinoma? *Thyroid* 2014;24(1):7–18. DOI: 10.1089/thy.2013.0244
- Pacini F., Fugazzola L., Lippi F. et al. Detection of thyroglobulin in fine-needle aspirates of nonthyroidal neck masses: a clue to the diagnosis of metastatic differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74(6):1401–4. DOI: 10.1210/jcem.74.6.1592886
- Grani G., Fumarola A. Thyroglobulin in lymph node fine-needle aspiration washout: a systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(6): 1970–82. DOI: 10.1210/jc.2014-1098
- Al-Hilli Z., Strajina V., McKenzie T.J. et al. Thyroglobulin measurement in fine-needle aspiration improves the diagnosis of cervical lymph node metastases in papillary thyroid carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2017;24(3):739–44. DOI: 10.1245/s10434-016-5625-1
- Gharib H., Papini E., Garber J.R. et al. AACE/ACE/AME task force on thyroid nodules. American association of clinical endocrinologists, American college of endocrinologist, and associazione medici endocrinology medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules – 2016 update. *Endocr Pract* 2016;22(5):622–39. DOI: 10.4158/EP161208.GL
- Leenhardt L., Erdogan M.F., Hegedus L. et al. 2013 European thyroid association guidelines for cervical ultrasound scan and ultrasound-guided techniques in the postoperative management of patients with thyroid cancer. *Eur Thyroid J* 2013;2(3):147–59. DOI: 10.1159/000354537
- NCCN Guidelines for Thyroid Carcinoma Version 2.2022. National Comprehensive Cancer Network, Inc., 2022. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf. DOI: 10.6004/jnccn.2022.0040
- Бельцевич Д.Г., Ванушко В.Э., Румянцев П.О. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению высокодифференцированного рака щитовидной железы у взрослых, 2017 год. *Эндокринная хирургия* 2017;11(1):6–27. DOI: 10.14341/serg201716-27
Beltsevich D.G., Vanushko V.E., Rumyantsev P.O. et al. 2017 Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of highly differentiated thyroid cancer in adults. *Ehndokrinnyaya khirurgiya = Endocrine Surgery* 2017;11(1):6–27. (In Russ.). DOI: 10.14341/serg201716-27
- Wang Y., Duan Y., Zhou M. et al. The diagnostic value of thyroglobulin in fine-needle aspiration of metastatic lymph nodes in patients with papillary thyroid cancer and its influential factors. *Surg Oncol* 2021;39:101666. DOI: 10.1016/j.suronc.2021.101666
- Zhang X., Howell J.M., Huang Y. Cervical lymph node fine-needle aspiration and needle-wash thyroglobulin reflex test for papillary thyroid carcinoma. *Endocr Pathol* 2018;29(4):346–50. DOI: 10.1007/s12022-018-9547-2
- Bakuła-Zalewska E., Żyłka A., Długosińska J. et al. Thyroglobulin measurements in washouts of fine-needle aspiration biopsy in the monitoring of patients with differentiated thyroid carcinoma. *Endokrynol Pol* 2021;72(6):601–8. DOI: 10.5603/EP.a2021.0077
- Boi F., Baghino G., Atzeni F. et al. The diagnostic value for differentiated thyroid carcinoma metastases of thyroglobulin (Tg) measurement in washout fluid from fine needle aspiration biopsy of neck lymph nodes is maintained in the presence of circulating anti-Tg antibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(4):1364–9. DOI: 10.1210/jc.2005-1705
- Zhu X.H., Zhou J.N., Qian Y.Y. et al. Diagnostic values of thyroglobulin in lymph node fine-needle aspiration washout: a systematic review and meta-analysis diagnostic values of FNA-Tg. *Endocr J* 2020;67(2):113–23. DOI: 10.1507/endocrj.EJ18-0558
- Jia X., Wang Y., Liu Y. et al. Thyroglobulin measurement through fine-needle aspiration for optimizing neck node dissection in papillary thyroid cancer. *Ann Surg Oncol* 2022;29(1):88–96. DOI: 10.1245/s10434-021-10549-2
- Kim M.J., Kim E.K., Kim B.M. et al. Thyroglobulin measurement in fine-needle aspirate washouts: the criteria for neck node dissection for patients with thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009;70(1):145–51. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2008.03297.x

Вклад авторов

Н.В. Северская: обзор публикаций по теме статьи, разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, написание текста статьи, курирование пациентов;

И.В. Чеботарева: сбор и обработка материалов, выполнение лабораторных исследований;

Н.В. Желонкина: сбор материалов, выполнение УЗИ;

М.И. Рыженкова: проведение цитологических исследований;

А.А. Ильин: обследование пациентов, сбор и обработка материалов;

П.А. Исаев, В.В.Полькин: сбор материала, проведение операций;

С.А. Иванов, А.Д. Каприн: научное консультирование.

Authors' contribution

N.V. Severskaya: review of publications on the topic of the article, development of the study design, analysis of the data obtained, article writing, patient supervision;

I.V. Chebotareva: collection and processing of materials, performing laboratory tests;

N.V. Zhelonkina: collecting material, performing ultrasound examination;
M.I. Ryzhenkova: conducting cytological studies;
A.A. Ilyin: examination of patients, collection and processing of materials;
P.A. Isaev, V.V. Polkin: collecting material, conducting operations;
S.A. Ivanov, A.D. Kaprin: scientific consulting.

ORCID авторов / ORCID of authors

Н.В. Северская / N.V. Severskaya: <https://orcid.org/0000-0002-9426-8459>
И.В. Чеботарева / I.V. Chebotareva: <https://orcid.org/0000-0002-2622-5641>
Н.В. Желонкина / N.V. Zhelonkina: <https://orcid.org/0000-0003-4514-4123>
А.А. Ильин / A.A. Ilyin: <https://orcid.org/0000-0002-6581-633X>
П.А. Исаев / P.A. Isaev: <https://orcid.org/0000-0001-9831-4814>
В.В. Полькин / V.V. Polkin: <https://orcid.org/0000-0003-0857-321X>
С.А. Иванов / S.A. Ivanov: <https://orcid.org/0001-7689-6032>
А.Д. Каприн / A.D. Kaprin: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

Конфликт интересов. 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

Протокол исследования одобрен комитетом по биоэтике Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Center of Radiology, Ministry of Health of Russia.

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

Статья поступила: 11.01.2023. **Принята к публикации:** 10.03.2023.
Article submitted: 11.01.2023. **Accepted for publication:** 10.03.2023.

DOI: 10.17650/2222-1468-2023-13-1-41-50



Применение реконструктивной пластины в хирургическом лечении первичных и вторичных опухолей нижней челюсти

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

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24;

²ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения Москвы»; Россия, 111123 Москва, шоссе Энтузиастов, 86, стр. 6

Контакты: Давид Афатдинович Сафаров SafarowD@mail.ru

Введение. Плоскоклеточный рак слизистой оболочки полости рта при местно-распространенных опухолевых процессах поражает нижнюю челюсть в 13–38 % случаев. Зачастую в подобной ситуации требуется включение в план хирургического вмешательства ее сегментарной резекции. Данный подход предполагает проведение адекватного реконструктивного этапа с целью сохранения удовлетворительных функциональных и косметических результатов лечения. Выбор метода реконструкции остается актуальным клиническим вопросом в практике специалиста по опухолям головы и шеи.

Цель исследования – проанализировать клинический материал по использованию реконструктивных пластин в онкологической практике, оценить эстетические и функциональные результаты применения этих пластин у пациентов, которым выполнялась одномоментная реконструкция после сегментарной резекции нижней челюсти.

Материалы и методы. Проанализированы результаты лечения 103 пациентов после сегментарной резекции нижней челюсти с восстановлением дефекта с помощью только реконструктивной пластины или реконструктивной пластины с перемещенным или свободным лоскутом, получавших лечение в Московском клиническом научном центре им. А.С. Логинова и Научном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Блохина с 1998 по 2019 г.

Результаты. Осложнения в различные сроки (от 2 мес до 3 лет) выявлены у 15 (14,6 %) пациентов. Наиболее часто диагностировались прорезывание пластины через кожу и слизистую оболочку (6 (5,8 %) случаев) и остеомиелит фрагментов нижней челюсти (7 (6,7 %) случаев). В 2 (1,9 %) случаях наблюдался перелом пластины. Необходимо отметить, что на фоне проведения противовоспалительного лечения у 4 (3,9 %) больных явления остеомиелита были купированы, в то время как 11 (10,7 %) пациентам потребовалось удаление реконструктивной пластины. По данным проведенного анализа у больных с хирургическим дефектом в подбородочном отделе (дефекты ТТ, АТТ, САТ по классификации J.S. Wong, 2016) осложнения встречаются значительно чаще (в 11 (23,9 %) из 46 случаев), чем при ограниченных дефектах тела и ветви (дефекты АТ, АС) (в 4 (7,0 %) из 57 случаев). Большое влияние на частоту развития осложнений также оказывает доза лучевой терапии.

Заключение. Таким образом, применение реконструктивной пластины при восстановлении дефекта нижней челюсти является эстетически и функционально приемлемым методом реконструкции. Тяжелые осложнения, приводящие к удалению пластины, редки и отмечены у 11 (10,7 %) больных.

Ключевые слова: нижняя челюсть, рак слизистой оболочки полости рта, реконструкция, реконструктивная пластина

Для цитирования: Кропотов М.А., Яковлева Л.П., Саприна О.А. и др. Применение реконструктивной пластины в хирургическом лечении первичных и вторичных опухолей нижней челюсти. Опухоли головы и шеи 2023;13(1):41–50. DOI: 10.17650/2222-1468-2023-13-1-41-50

Use of reconstruction plate in surgical treatment of primary and secondary tumors of the mandible

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

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

²A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center of the Moscow Healthcare Department; Bld. 6, 86 Shosse Entuziastov, Moscow 111123, Russia

Contacts: David Afatdinovich Safarov *SafarowD@mail.ru*

Introduction. Squamous cell carcinoma of the oral mucosa advances into the mandible in locally advanced tumors in 13–38 % of cases. Frequently, this situation requires inclusion of segmental resection of the mandible into the surgical plan. This approach requires adequate reconstruction for preservation of satisfactory functional and esthetic treatment results. Selection of reconstruction method remains an important clinical problem in everyday practice of a head and neck cancer specialist.

Aim. To analyze clinical materials on the use of reconstruction plates in oncological practice, evaluate esthetic and functional results of their use in patients who underwent single-stage reconstruction after segmental resection of the mandible.

Materials and methods. The results of treatment of 103 patients after segmental resection of the mandible with defect reconstruction using only a reconstruction plate or a reconstruction plate with a distant or free flap who were treated at the Loginov Moscow Clinical Scientific Center and N.N. Blokhin Scientific Medical Research Center of Oncology between 1998 and 2019 were analyzed.

Results. Complications at various times (between 2 months and 3 years) were observed in 15 (14.6 %) patients. The most frequent complications were plate cutting through the skin and mucosa (6 (5.8 %) cases) and osteomyelitis of fragments of the mandible (7 (6.7 %) cases). In 2 (1.9 %) cases, plate fracture was observed. It is necessary to note that during anti-inflammatory treatment in 4 (3.9 %) patients, osteomyelitis was managed while 11 (10.7 %) patients required removal of the reconstruction plate. Per the data analysis, in patients with surgical defect in the anterior area (defects TT, ATT, CAT per the J.S. Brown classification, 2016) complications are significantly more common (in 11 (23.9 %) of 46 cases) than in patients with limited defects of the body and condyle (defects AT, AC) (in 4 (7.0 %) of 57 cases). The rate of complications is also significantly affected by radiation dose.

Conclusion. Therefore, use of a plate for reconstruction of mandible defect is aesthetically and functionally acceptable reconstruction technique. Severe complications leading to plate removal are rare and were observed in 11 (10.7 %) patients.

Keywords: mandible, cancer of the oral mucosa, reconstruction, reconstruction plate

For citation: Kropotov M.A., Yakovleva L.P., Safarov D.A. et al. Use of reconstruction plate in surgical treatment of primary and secondary tumors of the mandible. *Opukholi golovy i shei* = Head and Neck Tumors 2023;13(1):41–50. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2023-13-1-41-50

Введение

Сегментарная резекция нижней челюсти включается в план хирургического вмешательства у пациентов со злокачественными новообразованиями, а также в случае выполнения операции по поводу остеорадионекроза нижней челюсти [1].

При раке слизистой оболочки полости рта в 13–38 % случаев поражается нижняя челюсть. Частота полной регрессии на фоне консервативного химиолучевого лечения в данных случаях составляет около 16 %, вследствие чего адекватным алгоритмом терапии является комбинированный подход с хирургическим вмешательством на первом этапе, включающим резекцию нижней челюсти [2]. Возникающее при этом нарушение непрерывности нижней челюсти приводит к выраженным функциональным и косметическим расстройствам, таким как нарушение жевания, речи, глотания, а также нарушениям контуров нижней зоны лица, что ощутимо снижает качество жизни пациентов [3, 4].

Большое значение при выборе метода реконструкции имеют протяженность опухолевого поражения и его локализация [5]. Ключевыми показателями эффективности в лечении онкологических пациентов являются общая и безрецидивная выживаемость, а также качество жизни пациента после радикального лече-

ния [6]. В связи с этим хирург-онколог должен уделять внимание обеспечению адекватного реконструктивного этапа [7]. К основным методам реконструкции относятся костные ревааскуляризированные аутотрансплантаты, а также кожно-мышечные лоскуты, которые могут применяться в комбинации с реконструктивной пластиной [1, 8].

При выборе метода реконструкции нужно учитывать различные факторы, такие как анамнез заболевания, проведенное ранее хирургическое или лучевое лечение, морфологический вариант опухоли, обширность планируемого хирургического дефекта, возможность отсроченного протезирования дентальными имплантатами, а также общий онкологический прогноз и соматический статус больного [9].

На сегодняшний день наиболее предпочтительным методом в большинстве случаев является реконструкция ревааскуляризированными костными аутотрансплантатами, особенно при локализации дефекта в подбородочном отделе, экзартикуляции в височно-нижнечелюстном суставе, а также при обширных дефектах нижней челюсти и прилегающих мягких тканей [7, 10, 11].

Применение реконструктивной пластины позволяет достичь такой же стабильности костных опилов нижней челюсти, что и при использовании костного трансплантата, помогает восстановить ее функциональность

и при этом является технически более простым методом [8, 12, 13].

Данная методика особенно показана пациентам с высоким риском рецидива опухоли и вследствие этого плохим прогнозом, а также больным пожилого возраста с серьезной сопутствующей патологией [14, 15]. С этой точки зрения представляет интерес исследование F.-C. Wei и соавт. [16], в котором пациентам с местно-распространенным опухолевым процессом (T4a или распространенный рецидив) в ходе оперативного вмешательства для замещения дефекта применяли реконструктивную пластину и свободный мягкотканый лоскут. Только 30,8 % больным в дальнейшем в сроки от 6 до 26 мес потребовалась отсроченная реконструкция нижней челюсти костным аутотрансплантатом, поскольку 18,8 % пациентов погибли от раннего рецидива опухоли, а остальные были удовлетворены качеством жизни, или повторная операция была невозможна из-за тяжести сопутствующей патологии. Основным показанием для повторной операции послужили развившиеся осложнения со стороны реконструктивной пластины или окружающих мягких тканей.

В случае латерального дефекта после резекции нижней челюсти применение реконструктивной пластины имеет преимущество перед использованием лучевого реваascularизированного аутотрансплантата [15]. Однако, как и любая методика, применение данных пластин имеет недостатки. Наиболее распространенным осложнением при их использовании является прорезывание реконструктивной пластины: по данным разных авторов, от 8 до 50 % случаев. Наиболее часто оно наблюдается при фиксации пластины в подбородочной области [17].

Кроме того, в литературе описаны случаи переломов пластины, подвижности фиксирующих винтов, остеомиелит фрагментов нижней челюсти [12, 18]. В то же время авторы подчеркивают, что, несмотря на значительное количество осложнений, большинство из них имеют легкую степень, купируются консервативными методами, и необходимость удаления пластины возникает только в 5,9 % случаев. Этот показатель сопоставим с частотой развития серьезных осложнений при использовании реваascularизированных аутотрансплантатов.

Основными причинами возникновения осложнений являются применение в предоперационном периоде лучевой терапии, натяжение тканей в области наложения швов на слизистую оболочку, рецидив первичной опухоли, курение, неправильная адаптация реконструктивной пластины к нижней челюсти, протяженность замещаемого дефекта, распространение дефекта за среднюю линию и его центральное расположение [12, 13, 19, 20].

Одной из мер профилактики подобных осложнений является комбинация кожно-мышечного лоскута

и реконструктивной пластины. При этом лоскут замещает дефект слизистой оболочки и кожи, а также за счет хорошего кровоснабжения улучшает состояние мягких тканей в области хирургического дефекта, укрывает и саму пластину, и концевые фрагменты нижней челюсти, снижая риск развития осложнений [14, 21]. Особенно актуально это для больных после лучевой терапии в радикальной дозе [15].

Еще одно осложнение — появление подвижности винтов относительно окружающей костной ткани, возникающее в 4,3–11 % случаев, приводит к воспалению в этой зоне, а в дальнейшем — к выпадению винтов и удалению пластины. Данный процесс во многом обусловлен стрессовой нагрузкой на кость вокруг винтов в процессе жевания, что обуславливает развитие ишемии кости и ее резорбции. Основные причины этого — применение лучевой терапии и давление пластины на кость, вызывающее ее ишемию [19, 20]. Кроме того, авторы отмечают, что нагрузка на кость выше при протяженных дефектах и в случае дефекта подбородочного отдела. Тем не менее, несмотря на вышеприведенные осложнения, успешное применение реконструктивных пластин отмечено в 71,0–94,1 % случаев [12, 19, 20]. В то же время при длительном динамическом наблюдении в некоторых исследованиях показано, что частота осложнений возрастает и хорошие функциональные и эстетические результаты снижаются с 73 до 40 % [22].

Таким образом, анализ литературы показал, что применение реконструктивных пластин, несмотря на вышеприведенные осложнения, демонстрирует высокие функциональные и эстетические результаты. В связи с этим мы решили проанализировать собственный клинический материал по использованию данных пластин в онкологической практике, особенно с учетом того, что в отечественной литературе данному вопросу уделяется недостаточно внимания.

Цель исследования — проанализировать клинический материал по использованию реконструктивных пластин в онкологической практике, оценить эстетические и функциональные результаты применения этих пластин у пациентов, которым выполнялась одномоментная реконструкция после сегментарной резекции нижней челюсти.

Материалы и методы

Мы проанализировали результаты лечения 103 пациентов после сегментарной резекции нижней челюсти с восстановлением дефекта с помощью только реконструктивной пластины или реконструктивной пластины с перемещенным или свободным лоскутом, получавших лечение в Московском клиническом научном центре им. А.С. Логинова и Научном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Блохина с 1998 по 2019 г.

Необходимо отметить, что из 232 пациентов, которым выполнялась сегментарная резекция с первичным восстановлением дефекта, у 44,4 % больных использовалась реконструктивная пластина. Это говорит о том, что данный метод реконструкции популярен.

Рак слизистой оболочки полости рта является наиболее частой патологией, поражающей альвеолярный край нижней челюсти, вследствие чего возникает необходимость включения в план операции ее сегментарной резекции (в 88 (85,4 %) случаях). Первичная опухоль нижней челюсти встречается гораздо реже (10 (9,7 %) случаев) в виде амелобластомы (4 (3,9 %) случая) или различного вида злокачественных неэпителиальных опухолей (6 (5,8 %) случаев). Наиболее редкой причиной проведения сегментарной резекции являются метастазы в лимфатические узлы шеи с инвазией в нижнюю челюсть (3 (2,9 %) случая).

По поводу злокачественных опухолей 90 пациентов получили различные варианты комбинированного или комплексного лечения. В связи с тем, что лучевая терапия является одной из причин развития осложнений при использовании реконструктивных пластин, мы провели анализ ее доз. Пред- или послеоперационную лучевую терапию в суммарной очаговой дозе 40–50 Гр получил 51 пациент, 60–70 Гр – 39.

Важными параметрами являются также локализация и протяженность замещаемого дефекта нижней челюсти. В данном исследовании мы применяли классификацию дефекта J.S. Brown (2016). Согласно ей выделяют 3 основных точки на каждой половине нижней челюсти: угол нижней челюсти (A), суставной отросток (C) и подбородочный бугорок (T). Имеющиеся дефекты мы разделили на 2 группы в зависимости от вовлечения подбородочного отдела челюсти: передние (ТТ), передне-боковые (АТТ), субтотальные (САТ и больше) – 46 пациентов (1-я группа) и ограниченные дефекты тела и ветви челюсти (АТ, АС) – 57 пациентов (2-я группа).

Результаты

В наших клинических центрах мы предпочитаем проводить реконструкцию любых дефектов нижней челюсти, особенно подбородочного отдела. Ранее одним из факторов, являющихся противопоказанием к проведению сложного реконструктивного этапа, считали предполагаемый неблагоприятный прогноз у пациентов с двусторонними шейными метастазами, а также значительным поражением кожи. В настоящее время часть длительно живущих больных после проведенного комплексного лечения без реконструкции и со значительной послеоперационной деформацией являются для нас немым укором.

На основании про- и ретроспективного анализ的材料 нам удалось установить следующие показатели для применения реконструктивных пластин

вместо реваскуляризированных ауто трансплантатов у 66 (64,1 %) больных:

- местно-распространенный характер опухолевого поражения, который включал значительное поражение слизистой оболочки и мягких тканей полости рта в некоторых случаях с двусторонним поражением лимфатических узлов шеи и отдаленными метастазами (29 случаев);
- пожилой и старческий возраст наряду с выраженной сопутствующей патологией (20 случаев);
- отказ пациентов от более сложной, длительной и травматичной операции с использованием реваскуляризированных трансплантатов (11 случаев);
- невозможность применения малоберцового трансплантата для реконструкции протяженного дефекта вследствие варикозной болезни или облитерирующего эндартериита и атеросклероза сосудов нижней конечности (6 случаев).

Во всех случаях мы применяли реконструктивные пластины компании «Конмет» (Россия, Москва), в 100 случаях – из стандартного набора и в 3 – индивидуальные вследствие значительного по протяженности дефекта (рис. 1–2).

Только у 17 (16,5 %) больных пластина использовалась в самостоятельном варианте, и ее отграничение



Рис. 1. Внешний вид пациентки А. с аденокистозным раком слизистой оболочки альвеолярного отростка нижней челюсти подбородочного отдела с периневральным ростом в области угла нижней челюсти справа.

Fig. 1. Appearance of patient A. with adenoid cystic cancer of the mandibular alveolar process mucosa with perineural growth near the mandible angle on the right



Рис. 2. Индивидуально изготовленная реконструктивная пластина с протезом суставной головки для пациентки А.

Fig. 2. Individually manufactured reconstruction plate with a joint head prosthesis for patient A.

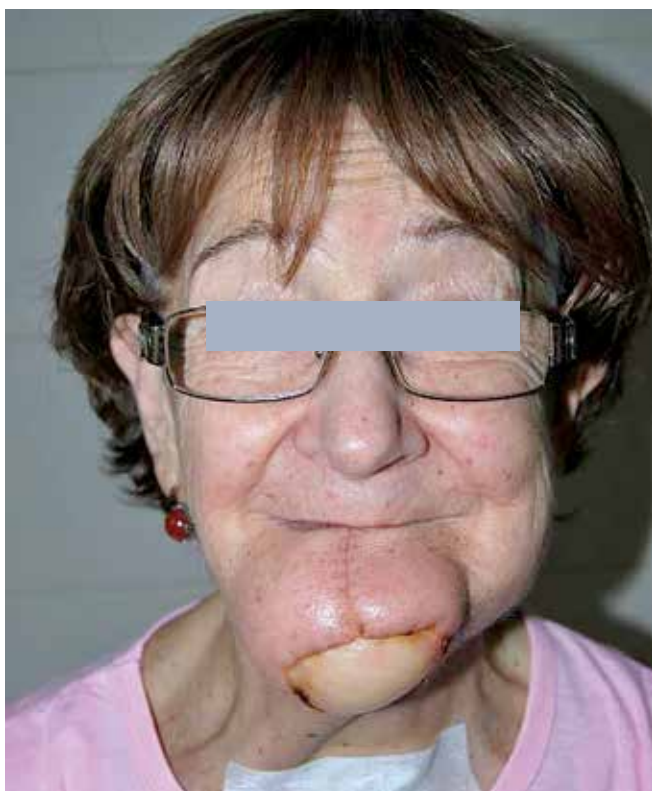


Рис. 3. Внешний вид пациентки А. через 2 мес после операции. Подбородочный отдел сформирован реконструктивной пластиной и фрагментом кожно-мышечного лоскута с включением большой грудной мышцы

от полости рта выполнялось посредством сшивания слизистой оболочки двухрядным швом после мобилизации (рис. 5–9).

У 86 (83,5 %) пациентов для замещения дефекта слизистой оболочки применялись различные виды



Рис. 4. Ортопантомограмма пациентки А. Субтотальный дефект нижней челюсти замещен реконструктивной пластиной с протезом суставной головки

Fig. 4. Orthopantomogram of patient A. Subtotal defect of the mandible is replaced by a reconstruction plate with joint head prosthesis



Рис. 5. Ортопантомограмма пациента с рецидивом амелобластомы, поражающим тело и ветвь нижней челюсти

Fig. 5. Orthopantomogram of a patient with recurrent ameloblastoma affecting the body and condyle of the mandible



Рис. 6. Этап операции. Сегментарный дефект нижней челюсти замещен реконструктивной пластиной

Fig. 6. Surgery stage. Segmental defect of the mandible is replaced by a reconstruction plate

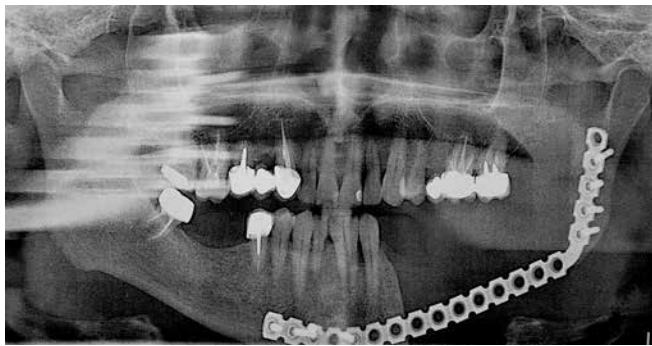


Рис. 7. Ортопантомограмма. Дефект нижней челюсти замещен реконструктивной пластиной

Fig. 7. Orthopantomogram. Mandible defect is replaced by a reconstruction plate



Рис. 8. Внешний вид пациента Б. через 3 мес после операции

Fig. 8. Appearance of patient B. 3 months after the surgery

лоскутов: большая грудная мышца — у 74 больных, грудинно-ключично-сосцевидная мышца — у 9, лучевой трансплантат — у 3. В такой ситуации задача лоскута была не только возместить мягкотканый дефект, но и укрыть хорошо кровоснабжаемыми тканями опилы нижней челюсти и саму пластину, что являлось мерой профилактики возможных осложнений (рис. 10–16).

Несмотря на существующее мнение, будто реконструктивные пластины не приживаются и через



Рис. 9. Вид полости рта пациента Б после операции. Сохранен прикус, дефект слизистой полости рта восстановлен посредством послойного сшивания краев слизистой оболочки

Fig. 9. Oral cavity of patient B. after surgery. Dental occlusion is preserved, defect of the oral mucosa is reconstructed by layer-by-layer suturing of the mucosa margins



Рис. 10. Вид полости рта. Рак слизистой оболочки ретромолярной области с распространением на слизистую щеки и ротоглотки

Fig. 10. Oral cavity. Cancer of the retromolar mucosa advancing into the buccal mucosa and oropharynx

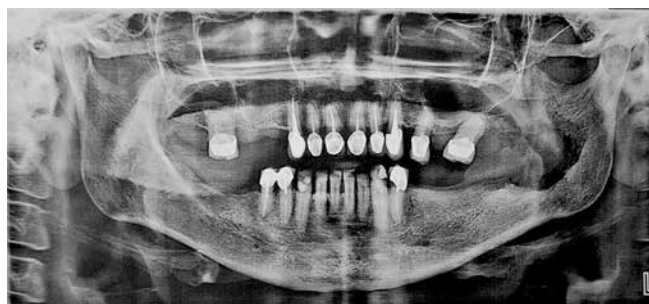


Рис. 11. Ортопантомограмма. Деструкция тела и ветви нижней челюсти вследствие распространения опухоли слизистой полости рта

Fig. 11. Orthopantomogram. Destruction of the body and condyle of the mandible due to advancement of the tumor of the oral mucosa

некоторое время отторгаются, мы хотим представить один случай из многих, когда период наблюдения после реконструкции нижней челюсти реконструктивной пластиной составил 16 лет, и за это время не было выявлено никаких осложнений (рис. 17, 18).

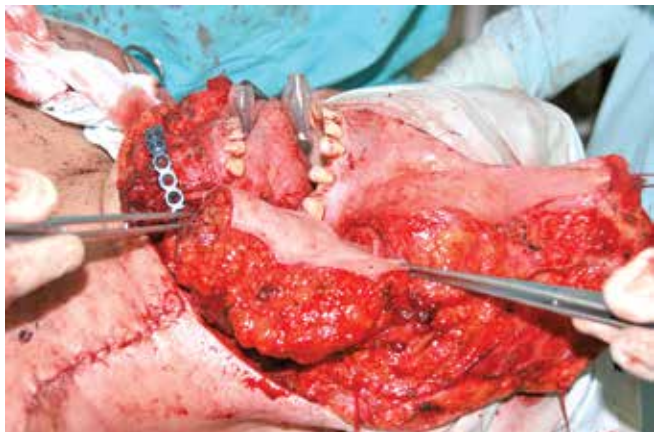


Рис. 12. Этап операции. Комбинированный дефект замещен реконструктивной пластиной с суставной головкой и кожно-мышечным лоскутом с включением большой грудной мышцы

Fig. 12. Surgery stage. Combination defect is replaced by a reconstruction plate with a joint head and pectoralis major myocutaneous flap

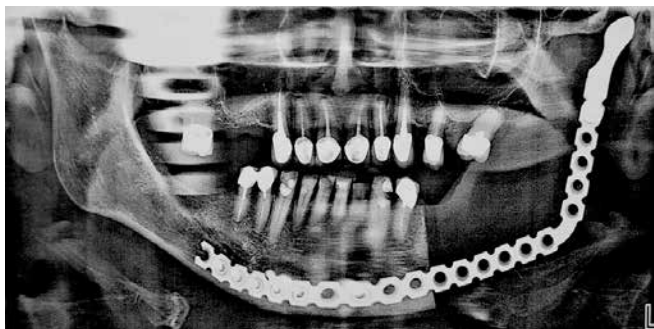


Рис. 13. Ортопантограмма. Сегментарный дефект нижней челюсти замещен реконструктивной пластиной с суставной головкой, которая установлена в суставную впадину

Fig. 13. Orthopantomogram. Segmental defect of the mandible is replaced by a reconstruction plate with joint head installed into the condyle

Анализ результатов лечения показал, что осложнения в различные сроки (от 2 мес до 3 лет) выявлены у 15 (14,6 %) пациентов. Наиболее часто диагностировались прорезывание пластины через кожу и слизистую оболочку (6 (5,8 %) случаев) и остеомиелит фрагментов нижней челюсти (7 (6,7 %) случаев). В 2 (1,9 %) случаях наблюдался перелом пластины. Необходимо отметить, что на фоне противовоспалительного лечения у 4 больных явления остеомиелита были купированы, в то же время как 11 (10,7 %) пациентам потребовалось удаление реконструктивной пластины.

Анализ влияния различных клинических факторов на частоту возникновения осложнений показал, что при локализации дефекта в подбородочном отделе (дефекты ТТ, АТТ, САТ по классификации J.S. Brown) этот показатель значительно выше (11 (23,9 %) случаев из 46), чем при ограниченных дефектах тела и ветви челюсти (дефекты АТ, АС) (4 (7,0 %) случая из 57).



Рис. 14. Внешний вид пациентки В. через 12 мес после операции

Fig. 14. Appearance of patient V. 12 months after the surgery



Рис. 15. Вид полости рта пациентки В. после операции

Fig. 15. Oral cavity of patient V. after surgery



Рис. 16. Результаты операции пациентки В.: открывание рта не нарушено, прикус сохранен

Fig. 16. Results of surgery of patient V.: mouth opening not affected, dental occlusion is preserved



Рис. 17. Внешний вид пациентки З., 84 лет, через 16 лет после реконструкции дефекта нижней челюсти пластиной после сегментарной резекции по поводу рака слизистой оболочки альвеолярного отростка нижней челюсти

Fig. 17. Appearance of patient Z., 84 years, 16 years after reconstruction of the mandible with a plate after segmental resection of the mandible defect caused by cancer of the mandibular alveolar process mucosa

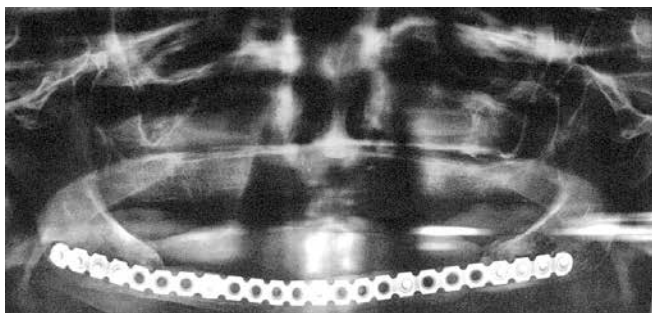


Рис. 18. Ортопантомограмма пациентки З., 84 лет, через 16 лет после реконструкции дефекта нижней челюсти пластиной

Fig. 18. Orthopantomogram of patient Z., 84 years, 16 years after reconstruction of the mandibular defect with a plate

Значительное влияние на частоту развития осложнений также оказывает и доза лучевой терапии. В случае проведения только хирургического лечения (12 пациентов) было отмечено 1 осложнение в виде перелома пластины. При проведении лучевой терапии в до- или послеоперационном периоде в суммарной очаговой дозе 40–50 Гр осложнения наблюдались в 4 случаях из 51 (7,8 %), а при суммарной дозе 60–70 Гр — в 10 (25,6 %) из 39. Таким образом, можно сделать вывод, что осложнения при реконструкции нижней челюсти и проведении лучевой терапии являются дозозависимыми.

Несмотря на то, что наш материал довольно разнороден по характеру, распространенности опухолевого процесса и морфологическим формам, мы оценили показатели выживаемости и причины смерти пациентов, вошедших в исследование. Из анализа были исключены 4 пациента с доброкачественными опухолями (с амелобластомой) и 9 пациентов в связи с отсутствием информации о них. Таким образом, были проанализированы данные 90 больных. Из них у 45 (50 %) пациентов в сроки наблюдения 24 мес и более признаки рецидива и метастазов отмечены не были. Наиболее частыми причинами смерти являлись рецидив первичной опухоли (20 (22,2 %) случаев), регионарные метастазы (5 (5,6 %) случаев), сочетание рецидива и регионарных метастазов (13 (14,4 %) случаев). Реже причинами смерти были отдаленные метастазы в легкие и медиастинальные лимфатические узлы (5 (5,6 %) случаев), развитие вторых опухолей (2 (2,2 %) случая).

Заключение

Таким образом, использование реконструктивных пластин для восстановления дефекта нижней челюсти является надежным, функционально и эстетически приемлемым методом реконструкции. Тяжелые осложнения, приводящие к удалению пластины, редки и отмечены лишь у 11 (10,7 %) пациентов. Наиболее частыми причинами развития осложнений служат протяженные дефекты нижней челюсти, включающие подбородочный отдел (23,9 % случаев), и доза лучевой терапии >60 Гр (25,6 % случаев). Надежными методами профилактики осложнений являются точная адаптация и надежная фиксация пластин, использование кожно-мышечных лоскутов.

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

1. Werning J.W. Oral cancer. Diagnosis, management and rehabilitation. Thieme, 2007. 354 p.
2. Shah J.P., Lydian W. Treatment of cancer of the head and neck. *Cancer J Clini* 1995;45(6):352–68. DOI: 10.3322/canjclin.45.6.352
3. Brown J.S., Barry C., Ho M. et al. A new classification for mandibular defects after oncological resection. *Lancet Oncol* 2016;17:23–30. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00310-1
4. Harrison L.B., Sessions R.B., Kies M.S. et al. Head and neck cancer. A multidisciplinary approach. Wolters Kluwers, 2014.
5. Urken L., Weinberg H., Vickery C. et al. Oromandibular reconstruction using microvascular composite free flaps. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1991;117(7):733–46. DOI: 10.1001/archotol.1991.01870190045010
6. Robbins K.T. Advances in head and neck oncology. San-Diego – London, 1996. Pp. 133–147.
7. Решетов И.В., Чиссов В.И. Пластическая и реконструктивная микрохирургия в онкологии. М., 2001. 200 с. Reshetov I.V., Chissov V.I. Plastic and reconstructive microsurgery in oncology. Moscow, 2001. 200 p. (In Russ.).
8. Riju J., Paul A., Ajit C., Tirkey A.J. An alternative method for reconstructing anterior segmental mandibulectomy defects with a plate and pectoral major muscle flap. *Indian J Cancer* 2022;59(4):565–70. DOI: 10.4103/ijc.ijc_1522_21
9. Langdon J.D. Assessment and principles of management. Operative maxillofacial surgery. London, Chapman and Hall, 1998. Pp. 225–230.
10. Genden E.M. Reconstruction of the head and neck. A defect oriented approach. Thieme, 2012. 180 p.
11. Neligan P.C., Wei F.-C. Microsurgical reconstruction of the head and neck. Quality Medical Publishing, 2010. 895 p.
12. Knott P.D., Suh J.D., Nabili V. et al. Evaluation of hardware related complications in vascularised bone grafts with locking mandibular reconstruction plate fixation. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;133(12):1302–6. DOI: 10.1001/archotol.133.12.1302
13. Chim H., Salgado C.J., Mardini S., Chen H.C. Reconstruction of mandibular defects. *Semin Plast Surg* 2010;24(2):188–97. DOI: 10.1055/s-0030-1255336
14. Guerrissi J.O., Taborda G.A. Immediate mandibular reconstruction use of titanium plate reconstructive system and musculocutaneous pectoralis mayor flap. *J Craniomaxillofacial Surg* 2000;28(3):284–5.
15. Davidson J., Gullane P., Freeman J. et al. A comparison of the results following oromandibular reconstruction using a radial forearm flap with either radial bone or a reconstruction plate. *Plast Reconstr Surg* 1991;88(2):201–14. DOI: 10.1097/00006534-199108000-00004
16. Wei F.-C., Celik N., Yang W.-G. et al. Complications after reconstruction by plate and soft tissue free flap in composite mandibular defects and secondary salvage reconstruction with osteocutaneous flap. *Plast Reconstr Surg* 2003;112(1):37–42. DOI: 10.1097/01.PRS.0000065911.00623.BD
17. Boyd J.B., Mulholland R.S., Davidson J. et al. The free flaps and reconstruction plate in oromandibular reconstruction long-term review and indications. *Plast Reconstr Surg* 1995;95(6):1018–28. DOI: 10.1097/00006534-199505000-00010
18. Goh B.T., Lee S., Tidema H., Stoelinga P.J. Mandibular reconstruction in adults: a review. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2008;37(7):597–605. DOI: 10.1016/j.ijom.2008.03.002
19. Kim M.R., Donoff R.B. Critical analysis of mandibular reconstruction using AO reconstruction plates. *J Oral Maxillofac Surg* 1992;50(11):1152–7. DOI: 10.1016/0278-2391(92)90145-p
20. Ueyama Y., Naitoh R., Yamagata A., Matsumura T. Analysis of reconstruction of mandibular defects using single stainless steel A-O reconstruction plates. *J Oral Maxillofac Surg* 1996;54(7):858–63. DOI: 10.1016/s0278-2391(96)90536-4
21. Adell R., Svensson B., Johansson G. et al. Reconstruction of the mandible at discontinuity defects. *J Craniomaxillofac Surg* 1998;21(1):4.
22. Kammerer P.W., Klein M.O., Moergel M., Draenert G.F. Local systemic risk factors influencing the long-term success of angular stable alloplastic reconstruction plates of the mandible. *J Craniomaxillofac Surg* 2014;42(5):271–6. DOI: 10.1016/j.jcms.2013.10.004

Вклад авторов

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

Л.П. Яковлева: анализ статистических данных, написание текста статьи;

О.А. Саприна: сбор клинического материала, научное редактирование;

Д.А. Сафаров: статистическая обработка данных, подготовка иллюстративного материала.

Authors' contribution

M.A. Kropotov: development of the research concept, conducting research work;

L.P. Yakovleva: statistical data analysis, writing the text of the article;

O.A. Saprina: collection of clinical material, scientific editing;

D.A. Safarov: statistical data processing, preparation of illustrative material.

ORCID авторов / ORCID of authors

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

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

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

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

Конфликт интересов. 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

Протокол исследования одобрен комитетами по биоэтике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России и ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы».

Все пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of the ethics of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia and A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center of the Moscow Healthcare Department.

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

Статья поступила: 16.12.2022. Принята к публикации: 22.01.2023.

Article submitted: 16.12.2022. Accepted for publication: 22.01.2023.

DOI: 10.17650/2222-1468-2023-13-1-51-58



Роль полного экзомного секвенирования при назначении таргетных препаратов пациентам с мультиформной глиобластомой

А.В. Каминский¹, Н.П. Зверев^{1,2}, А.А. Ляховец^{1,2}, Д.Р. Насхлеташвили³, М.А. Гайрян², А.А. Исаев², Д.Н. Хмелькова², И.Л. Плакса⁴

¹ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 390026 Рязань, Высоковольтная ул., 9;

²ООО «Центр генетики и репродуктивной медицины «Генетико»; Россия, 119333 Москва, ул. Губкина, 3, корп. 1;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24;

⁴ГБУЗ «Ленинградской областной клинической онкологической диспансер им. Л.Д. Романа»; Россия, 188663 Ленинградская обл., пгт. Кузьмоловский, ул. Заозерная, 2

Контакты: Артем Вячеславович Каминский kaminsart@mail.ru

Введение. Глиобластома – наиболее часто встречающаяся первичная злокачественная глиальная опухоль головного мозга взрослых пациентов. Медиана общей выживаемости при этой патологии варьирует от 3 до 12 мес, при этом лишь 5 % больных живут более 5 лет. Современные методы лечения позволяют несколько увеличить продолжительность жизни пациентов с глиобластомой, но не во всех случаях.

Цель исследования – определить целесообразность направления биопсийного материала пациентов с глиобластомой на полное экзомное секвенирование с использованием расширенной панели генов для назначения новой таргетной терапии.

Материалы и методы. В исследование вошли 28 пациентов с мультиформной глиобластомой. Проведено исследование Foundation One CDx, использовались метод экстракции ДНК из парафинового блока и секвенирование нового поколения. Оценивали 4 класса геномных изменений в 324 генах, интроны 34 генов, участвующих в перегруппировках, а также микросателлитную нестабильность и мутационную нагрузку опухоли. Для каждого профиля опухоли подобраны индивидуальные варианты терапии в соответствии с современным состоянием научных знаний, даны ссылки на соответствующие научные исследования. От некоторых пациентов удалось получить обратную связь для оценки динамики их состояния и наличия изменений терапии после выполненного исследования.

Результаты. Определены гены, в которых наиболее часто встречаются мутации: *EGFR* – у 11 пациентов, *CDKN2A* – у 13, *TP53* – у 9, *TERT* (часто встречающиеся мутации промотора гена *TERT* с.-124С>Т и с.-146С>Т) – у 15, *MTAP* – у 10. Установлены средний уровень мутационной нагрузки 4,5 мут/МБ и отсутствие микросателлитной нестабильности опухоли. Выявлены 6 пациентов, которым удалось подобрать таргетную терапию.

Заключение. Секвенирование с использованием расширенной панели генов целесообразно и рекомендуется пациентам с мультиформной глиобластомой для подбора новой таргетной терапии.

Ключевые слова: мультиформная глиобластома, секвенирование, *EGFR*, *CDKN2A*, *TP53*, *TERT*, *MTAP*, таргетная терапия

Для цитирования: Каминский А.В., Зверев Н.П., Ляховец А.А. и др. Роль полного экзомного секвенирования при назначении таргетных препаратов пациентам с мультиформной глиобластомой. Опухоли головы и шеи 2023;13(1):51–8. DOI: 10.17650/2222-1468-2023-13-1-51-58

The role of complete exomic sequencing in the administration of targeted drugs in patients with multiform glioblastoma

A.V. Kaminskiy¹, N.P. Zverev¹, A.A. Lyakhovets¹, D.R. Naskhletashvili³, M.A. Gairyan², A.A. Isaev², D.N. Khmelkova², I.L. Plaksa⁴

¹Ryazan State Medical University, Ministry of Health of Russia; 9 Vysokovoltnaya St., Ryazan 390026, Russia;

²Center of Genetics and Reproductive Medicine “Genetiko”; Bld. 1, 3 Gubkin St., Moscow 119333, Russia;

³N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

⁴L.D. Roman Leningrad Regional Clinical Oncological Dispensary; 2 Zaozernaya St.; Leningrad Region 188663, Urban-type Settlement Kuzmolovsky, Russia

Contacts: Artem Vyacheslavovich Kaminskiy kaminsart@mail.ru

Introduction. Glioblastoma is the most common primary malignant glial tumor of the brain in adult patients. Median overall survival for this pathology varies between 3 and 12 months, and only 5 % of patients live for more than 5 years. Current treatment methods allow to slightly increase lifespan of the patients with glioblastoma but not in all cases.

Aim – to determine the utility of full exome sequencing of biopsy materials of patients with glioblastoma using expanded gene panel for prescription of new targeted therapy.

Materials and methods. The study included 28 patients with glioblastoma multiforme. Foundation One CDx assay was performed using DNA extraction from a paraffin block and next-generation sequencing. In total, 4 classes of genomic changes in 324 genes, introns of 34 genes taking part in rearrangements, as well as microsatellite instability and tumor mutation load were evaluated. For every tumor profile, individual therapy options were identified in accordance with the current knowledge, references for the relevant scientific studies were included. From some patients, feedback was received allowing to evaluate the dynamics of their condition and changes in therapy after the performed study.

Results. Genes in which mutations are the most common were identified: *EGFR* – in 11 patients, *CDKN2A* – in 13, *TP53* – in 9, *TERT* (frequent mutations in *TERT* gene promoters c.-124C>T and c.-146C>T) – in 15, *MTAP* – in 10. Mean mutation level was 4.5 mutations/MB and tumors did not have microsatellite instability. For 6 patients, appropriate targeted therapy was identified.

Conclusion. Sequencing using an extended gene panel is justified and recommended for patients with glioblastoma multiforme for selection of new targeted therapy.

Keywords: glioblastoma multiforme, sequencing, *EGFR*, *CDKN2A*, *TP53*, *TERT*, *MTAP*, targeted therapy

For citation: Kaminskiy A.V., Zverev N.P., Lyakhovets A.A. et al. The role of complete exomic sequencing in the appointment of targeted drugs in patients with multiforme glioblastoma. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2023*; 13(1):51–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2023-13-1-51-58

Введение

Глиобластома (ГБ) – наиболее часто встречающаяся первичная злокачественная глиальная опухоль головного мозга взрослых пациентов (с преимущественно астроцитарной дифференцировкой) [1, 2]. В Швейцарии заболеваемость ГБ составляет 3,5 случая на 100 тыс. населения, в США – 2,5–3 случая [3]. В России на данный момент не ведется регистрация опухолей головного мозга по нозологии. Как правило, новообразования головного и спинного мозга классифицируются как опухоли центральной нервной системы и другие опухоли человека, поэтому достоверно оценить заболеваемость ГБ в нашей стране в настоящее время не представляется возможным [4]. Глиобластома – одна из наиболее злокачественных опухолей. Медиана общей выживаемости при этой патологии варьирует от 3 до 12 мес, при этом лишь 5 % больных живут более 5 лет после установления диагноза [3, 5–7]. Современные методы лечения позволяют несколько увеличить продолжительность жизни пациентов с ГБ, но не во всех случаях [7–8].

Цель исследования – определить целесообразность направления биопсийного материала пациентов с ГБ на полное экзомное секвенирование для назначения новой таргетной терапии.

Материалы и методы

В исследование вошли 28 пациентов с мультиформной ГБ в возрасте от 6 до 69 лет (15 женщин и 13 мужчин). Средний возраст заболевания у женщин составил 46 лет, у мужчин – 39 лет. Характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Проведено исследование Foundation One CDx (F1CDx), использовались метод экстракции ДНК из па-

рафинового блока и секвенирование нового поколения (next generation sequencing, NGS). F1CDx – метод диагностики *in vitro* на основе NGS, позволяющий выявлять мутации в виде замен, инсерций и делеций (инделлы), изменений числа копий (CNV) в 324 генах, а также определенные генные перестройки и геномные сигнатуры, в том числе микросателлитную нестабильность и мутационную нагрузку опухоли (tumor mutational burden, TMB), с использованием ДНК, которую выделяют из образцов опухолевой ткани, фиксированных формалином и заключенных в парафин (FFPE). Тест применяют в качестве метода диагностики для выявления пациентов, которые могут получить пользу от определенной терапии в соответствии с зарегистрированными показаниями. Кроме того, F1CDx предназначен для оценки профиля опухолевых мутаций для дальнейшего применения квалифицированными медицинскими работниками в соответствии с рекомендациями специалистов у больных солидными злокачественными опухолями.

Результаты

Всем участникам исследования проведен генетический анализ биоптатов опухоли, что позволило выявить наиболее часто встречающиеся мутации и отсортировать их по этому признаку (табл. 2).

Определены гены, в которых наиболее часто встречаются мутации: *EGFR* – у 11 пациентов, *CDKN2A* – у 13, *TP53* – у 9, *TERT* (часто встречающиеся мутации промотора гена *TERT* с.-124C>T (C228T) и с.-146C>T (C250T) – у 15, *MTAP* (часто встречающаяся мутация – потеря 5–8-го экзона) – у 10.

В ходе анализа результатов NGS были выделены гены, которые не являются клинически значимыми,

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование

Table 1. Characteristics of the patients included in the study

| Пациент Patient | Пол Sex | Возраст, лет Age, years | Количество предложенных клинических исследований, <i>n</i> Number of suggested clinical trials, <i>n</i> | Количество предложенных пациентам препаратов, проходящих клинические исследования, <i>n</i> Number of medications offered to patients undergoing clinical trials, <i>n</i> |
|--------------------|------------|----------------------------------|---|---|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 1 | Ж F | 60 | 20 | 9 |
| 2 | Ж F | 60 | 7 | 10 |
| 3 | Ж F | 55 | 2 | 10 |
| 4 | М M | 51 | 7 | 19 |
| 5 | М M | 48 | 7 | 10 |
| 6 | Ж F | 56 | 7 | 10 |
| 7 | Ж F | 55 | 9 | 21 |
| 8 | М M | 68 | 9 | 20 |
| 9 | М M | 22 | 0 | 10 |
| 10 | М M | 63 | 3 | 10 |
| 11 | М M | 42 | 7 | 10 |
| 12 | М M | 47 | 0 | 5 |
| 13 | Ж F | 53 | 5 | 16 |
| 14 | Ж F | 68 | 5 | 21 |
| 15 | Ж F | 30 | 2 | 15 |
| 16 | Ж F | 46 | 4 | 11 |
| 17 | М M | 13 | 5 | 15 |
| 18 | Ж F | 17 | 4 | 13 |
| 19 | Ж F | 32 | 10 | 27 |

Окончание табл. 1

The end of table 1

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|----|--------|----|---|----|
| 20 | М M | 69 | 5 | 20 |
| 21 | М M | 6 | 7 | 13 |
| 22 | Ж F | 34 | 3 | 15 |
| 23 | М M | 40 | 5 | 21 |
| 24 | М M | 31 | 4 | 11 |
| 25 | Ж F | 15 | 0 | 10 |
| 26 | Ж F | 72 | 2 | 13 |
| 27 | Ж F | 34 | 5 | 15 |
| 28 | М M | 10 | 7 | 10 |

Примечание. Ж – женский; М – мужской.
Note. F – female, M – male.

но встречаются у некоторых пациентов. К ним относятся гены *ATR* (3 случая), *ALK* (3 случая), *BCOR* (3 случая), *SPEEN* (4 случая) и *RET* (3 случая); мутации в них не встречались совместно друг с другом. Определить возможную клиническую значимость этих генов в развитии ГБ не удалось.

Через 6 мес после обследования был проведен устный опрос пациентов для уточнения изменения терапии по результатам генетического тестирования. В ходе опроса установлено, что 6 больным после тестирования удалось подобрать новую таргетную терапию:

- пациент 21 с мутациями *EGFR* v769_D770insASV и *TP53* E339fs*8 на данный момент успешно проходит курс лечения препаратом авастин;
- пациент 22 с мутацией *TP53* R158H начал проходить 2-й курс терапии;
- пациенту 27 с мутацией *TP53* R282W подобрали препарат, который проходит клиническое испытание;
- пациент 12 с мутацией с.-146C>T промотора гена *TERT* также проходит лечение;
- пациенту 10 с потерей *CDKN2B*, потерей 5–8-го экзона гена *MTAP* и мутацией с.-146C>T таргетная терапия не помогла;
- пациенту 1 с амплификацией гена *EGFR*, мутацией *EGFR*vIII, потерей *CDKN2B*, потерей 3–8-го экзона гена *MTAP*, мутацией с.-124C>T промотора

Таблица 2. Наиболее часто встречающиеся мутации у пациентов с мультиформной глиобластомой

Table 2. The most common mutations in patients with glioblastoma multiforme

| Пациент Patients | <i>EGFR</i> | <i>CDKN2A</i> | <i>MTAP</i> | <i>TERT</i> | <i>TP53</i> |
|---------------------|--|--|---|--|-------------|
| 1 | Амплификация гена <i>EGFR</i> <i>EGFR</i> gene amplification | Потеря гена <i>CDKN2A/B</i> <i>CDKN2A/B</i> gene loss | Потеря 3–8-го экзона гена <i>MTAP</i> Loss of <i>MTAP</i> gene exons 3–8 | с.-124С>Т промотора гена <i>TERT</i> с.-124С>Т of <i>TERT</i> gene promoter | — |
| 2 | Амплификация гена <i>EGFR</i> , <i>EGFRvIII</i> <i>EGFR</i> gene amplification, <i>EGFRvIII</i> | Мутация сайта сплайсинга 151-1-1G>Т и 194-4-1G>Т гена <i>CDKN2A/B</i> Mutation of the splicing site 151-1-1G>Т and 194-4-1G>Т of the <i>CDKN2A/B</i> gene | — | с.-124С>Т промотора гена <i>TERT</i> с.-124С>Т of <i>TERT</i> gene promoter | — |
| 3 | — | Потеря гена <i>CDKN2A/B</i> <i>CDKN2A/B</i> gene loss | Потеря 5–8-го экзона гена <i>MTAP</i> Loss of <i>MTAP</i> gene exons 5–8 | с.-124С>Т промотора гена <i>TERT</i> с.-124С>Т of <i>TERT</i> gene promoter | — |
| 4 | Амплификация гена <i>EGFR</i> , субклональный <i>EGFR G719S</i> , <i>EGFRvIVa</i> <i>EGFR</i> gene amplification, subclonal G719S <i>EGFRvIVa</i> | Потеря гена <i>CDKN2A/B</i> <i>CDKN2A/B</i> gene loss | Потеря 5–8-го экзона гена <i>MTAP</i> Loss of <i>MTAP</i> gene exons 5–8 | с.-124С>Т промотора гена <i>TERT</i> с.-124С>Т of <i>TERT</i> gene promoter | — |
| 5 | Амплификация гена <i>EGFR</i> , субклональный <i>EGFR L62R</i> , <i>EGFRvIII</i> <i>EGFR</i> gene amplification, subclonal L62R, <i>EGFRvIII</i> | Потеря гена <i>CDKN2A/B</i> <i>CDKN2A/B</i> gene loss | Потеря 5–8-го экзона гена <i>MTAP</i> Loss of <i>MTAP</i> gene exons 5–8 | с.-124С>Т промотора гена <i>TERT</i> с.-124С>Т of <i>TERT</i> gene promoter | — |
| 6 | Амплификация гена <i>EGFR</i> , <i>EGFRvIII</i> <i>EGFR</i> gene amplification, <i>EGFRvIII</i> | Потеря гена <i>CDKN2A/B</i> <i>CDKN2A/B</i> gene loss | — | с.-146С>ТТ промотора гена <i>TERT</i> с.-146С>ТТ of <i>TERT</i> gene promoter | — |
| 7 | Амплификация гена <i>EGFR</i> , субклональный <i>EGFR A289V</i> , <i>EGFRvIVa</i> , <i>EGFRvIII</i> <i>EGFR</i> gene amplification, subclonal <i>EGFR A289V</i> , <i>EGFRvIVa</i> , <i>EGFRvIII</i> | Потеря гена <i>CDKN2A/B</i> <i>CDKN2A/B</i> gene loss | Потеря 5–8-го экзона гена <i>MTAP</i> Loss of <i>MTAP</i> gene exons 5–8 | с.-124С>Т промотора гена <i>TERT</i> с.-124С>Т of <i>TERT</i> gene promoter | — |
| 8 | Амплификация гена <i>EGFR</i> , <i>EGFRvIII</i> , <i>EGFRvIVa</i> <i>EGFR</i> gene amplification, <i>EGFRvIII</i> , <i>EGFRvIVa</i> | Потеря гена <i>CDKN2A/B</i> <i>CDKN2A/B</i> gene loss | Потеря 5–8-го экзона гена <i>MTAP</i> Loss of <i>MTAP</i> gene exons 5–8 | с.-124С>Т промотора гена <i>TERT</i> с.-124С>Т of <i>TERT</i> gene promoter | — |
| 9 | — | — | — | — | TP53 R273C |
| 10 | — | Потеря гена <i>CDKN2A/B</i> <i>CDKN2A/B</i> gene loss | Потеря 5–8-го экзона гена <i>MTAP</i> Loss of <i>MTAP</i> gene exons 5–8 | с.-146С>ТТ промотора гена <i>TERT</i> с.-146С>ТТ of <i>TERT</i> gene promoter | — |
| 11 | Амплификация гена <i>EGFR</i> , R222C <i>EGFR</i> gene amplification, R222C | Потеря гена <i>CDKN2A/B</i> <i>CDKN2A/B</i> gene loss | Потеря 5–8-го экзона гена <i>MTAP</i> Loss of <i>MTAP</i> gene exons 5–8 | с.-124С>Т промотора гена <i>TERT</i> с.-124С>Т of <i>TERT</i> gene promoter | — |

Окончание табл. 2

The end of table 2

| Пациент Patients | <i>EGFR</i> | <i>CDKN2A</i> | <i>MTAP</i> | <i>TERT</i> | <i>TP53</i> |
|---------------------|--|--|--|--|---------------|
| 12 | — | — | — | с.-146С>ТТ промотора гена <i>TERT</i> с.-146С>ТТ of <i>TERT</i> gene promoter | — |
| 13 | — | — | — | с.-124С>Т промотора гена <i>TERT</i> с.-124С>Т of <i>TERT</i> gene promoter | — |
| 14 | — | Потеря гена <i>CDKN2A/B</i> <i>CDKN2A/B</i> gene loss | — | с.-124С>Т промотора гена <i>TERT</i> с.-124С>Т of <i>TERT</i> gene promoter | — |
| 15 | — | — | — | — | TP53 E298 |
| 16 | — | — | — | — | TP53 G244S |
| 17 | — | — | — | — | TP53 N131del |
| 18 | — | — | — | — | TP53 H179R |
| 19 | — | — | — | — | — |
| 20 | Амплификация гена <i>EGFR</i> , <i>EGFRvIII</i> <i>EGFR</i> gene amplification, <i>EGFRvIII</i> | Потеря гена <i>CDKN2A/B</i> <i>CDKN2A/B</i> gene loss | Потеря 5-го экзона гена <i>MTAP</i> Loss of <i>MTAP</i> gene exon 5 | -124С>Т промотора гена <i>TERT</i> -124С>Т of <i>TERT</i> gene promoter | — |
| 21 | Инсерция в 20-м экзоне гена <i>EGFR</i> Insertion in the 20 th <i>EGFR</i> gene exon | — | — | — | TP53 E339fs*8 |
| 22 | — | — | — | — | — |
| 23 | EGFR A289V | — | — | — | — |
| 24 | — | — | — | — | — |
| 25 | — | — | — | — | TP53 R273C |
| 26 | — | Потеря гена <i>CDKN2A/B</i> <i>CDKN2A/B</i> gene loss | Потеря 6–8-го экзонов гена <i>MTAP</i> Loss of <i>MTAP</i> gene exons 6–8 | с.-124С>Т промотора гена <i>TERT</i> с.-124С>Т of <i>TERT</i> gene promoter | — |
| 27 | — | — | — | — | TP53 R282W |
| 28 | — | — | — | — | TP53 D281N |

гена *TERT* был предложен препарат, но лечение не проводилось в связи с летальным исходом больного.

Обсуждение

При проведении исследования всем пациентам удалось подобрать препараты, которые проходят клинические испытания. Двадцати пяти из 28 больных предложены лекарственные средства, зарегистриро-

ванные в странах Европейского союза и использующиеся при ГБ.

Пяти пациентам из тех, с кем удалось связаться, была подобрана терапия. Пациент 1 умер до начала лечения, оценить результат не удалось, пациенту 10 таргетная терапия не помогла, пациент 27 ожидает завершения клинического испытания препарата. Двое больных получают таргетные препараты.

У всех пациентов выборки мультиформная ГБ была микросателлитно стабильной, что характерно для данного вида опухоли. Отсутствие микросателлитной нестабильности снижает вероятность ответа на ингибиторы иммунных контрольных точек рецептора программируемой клеточной гибели 1 (programmed cell death 1, PD-1), включая зарегистрированные препараты ниволумаб и пембролизумаб, и делает нецелесообразным их использование у больных ГБ [9].

Медиана ТМВ при ГБ в крупномасштабном исследовании, в которое вошли 129 пациентов, составляет 2,7 мутации на мегабазу (мут/Мб) [10]; при перерасчете медианы ТМВ участников нашего исследования выявлено значение в 4,5 мут/Мб. Полученные результаты согласуются с данными более обширной выборки пациентов, свидетельствуют о низкой ТМВ и предполагают неэффективность ингибиторов иммунных контрольных точек PD-1 или лиганда рецептора программируемой клеточной гибели 1 (programmed death-ligand 1, PD-L1) по сравнению с пациентами, в опухолях которых средние уровни ТМВ выше.

Для мультиформной ГБ характерны 3 гена, в которых чаще всего обнаруживаются мутации при секвенировании, – это гены *EGFR*, *IDH1*, *PDGFRA*.

Ген *EGFR*. По данным крупных исследований, амплификация (повышение копийности) гена *EGFR* происходит приблизительно в 40 % ГБ. Также наряду с амплификацией этого гена при ГБ выявляется его мутантная форма – *EGFRvIII*. В нашей работе при пересчете на процентное соотношение мутации в гене *EGFR* встречались в 39 % случаев, 32 % из которых связаны с амплификацией гена [11].

Присутствие мутантной формы *EGFR* ассоциировано с худшим прогнозом: снижением показателей общей выживаемости и ускорением прогрессирования заболевания. Таргетная терапия цетуксимабом, матузумабом и панитумумабом неэффективна в блокировании димеризации и активации *EGFR* в клетках ГБ, поэтому применение данных препаратов нецелесообразно.

Ген *IDH1*. В базе данных «Атлас ракового генома» (The Cancer Genome Atlas, TCGA) мутации в гене *IDH1* были выявлены в 77 % случаев глиомы более низкой степени злокачественности и в 5 % случаев ГБ. Мутации *IDH1/2* являются надежным маркером благоприятного прогноза в отношении общей выживаемости при глиоме II–III степени злокачественности [12–13].

В нашем исследовании лишь у 3 пациентов удалось выявить мутации в этом гене. Ни одному из них не был предложен вариант таргетной терапии, что исключило данную мутацию из значимых для лечения первичной ГБ.

Ген *PDGFRA*. Ретроспективный анализ образцов глиомы TCGA показал повышенную экспрессию *ERBB3*, коррелирующую с повышенной экспрессией

PDGFRA. Экспрессия и коэкспрессия этих генов были показателями неблагоприятного прогноза в когорте пациентов с ГБ. Повышение экспрессии *PDGFRA* связано с высокой степенью злокачественности опухоли, а также с низкими показателями выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости у больных ГБ [14].

В нашем исследовании мутации в гене *PDGFRA* определялись лишь у 2 пациентов из всей выборки, что предполагает более высокие показатели выживаемости у больных без экспрессии этого гена.

Ген *TERT*. Это обратная транскриптаза теломеразы, каталитическая субъединица комплекса теломеразы, необходимого для поддержания адекватной длины хромосом. Мутации промоторного региона *TERT* значительно ассоциированы с неблагоприятным прогнозом у пациентов с ГБ. Эта корреляция может быть обусловлена связью с первичной ГБ в отличие от *IDH*-позитивной вторичной ГБ.

Определение наличия однонуклеотидных полиморфизмов *TERT* проведено 128 пациентам с первичной ГБ. Мутации промотора гена *TERT* были связаны с более низкими показателями общей выживаемости: 11 мес против 20 мес ($p = 0,002$) для C228T и 12 мес против 20 мес ($p = 0,04$) для C250T [15].

Ген *PTEN*. Данные TCGA по ГБ показали высокую распространенность мутаций, влияющих на ген *PTEN*. Этот опухолевый супрессор является негативным регулятором сигнального пути PI3K/АКТ, активация которого необходима для клеточной выживаемости. *PTEN* также выполняет роль опухолевого супрессора в клеточном ядре, обеспечивая целостность генома. Потеря функции этого гена вызывает нарушение функции CHK1 (checkpoint kinase 1), что, в свою очередь, приводит к накоплению двунитевых разрывов и геномной нестабильности. *PTEN* также регулирует экспрессию *RAD51* – ключевого белка, участвующего в гомологичной рекомбинации (homologous recombination, HR). Доклинические исследования показали сильную связь между мутациями в *PTEN* и снижением функции гомологичной рекомбинации, что позволило предположить эффективность ингибиторов PARP в терапии ГБ. Однако результаты недавнего доклинического исследования не продемонстрировали эффективность PARP-ингибиторов велипариба и олапариба при лечении *PTEN*-мутантной ГБ [16].

Ген *MTAP*. На основе базы данных TCGA в анализ общей выживаемости были включены 398 взрослых пациентов с глиобластомой, 331 (83,1 %) из которых умерли за общее время наблюдения: 138 (76,6 %) – в группе без мутаций в гене *MTAP* и 193 (88,5 %) – с мутациями в этом гене. Больные с отсутствием экспрессии *MTAP* имели лучшие показатели выживаемости, чем больные с экспрессией *MTAP* (медиана выживаемости $9,8 \pm 0,86$ и $6,23 \pm 0,70$ мес соответственно; $p = 0,00023$) [17].

Ген *CDKN2A/B*. Гены *MTAP* и *CDKN2A/B* находятся в одном и том же локусе хромосомы — 9p21.3. В нашей выборке наблюдались сочетанные мутации этих генов.

Анализ выживаемости по методу Каплана–Майера при ГБ продемонстрировал более низкие показатели выживаемости без прогрессирования при наличии гомозиготной делеции *CDKN2A* в 2 исследованиях (средние значения 16 мес против 30 мес) и общей выживаемости в 4 исследованиях (средние значения 38 мес против 86 мес). С помощью многофакторных анализов выявлено, что гомозиготная делеция *CDKN2A* была предиктором значительно более низких показателей безрецидивной и общей выживаемости как при глиомах низкой степени злокачественности, так и при ГБ во всех включенных в анализ исследованиях [18].

При оценке набора геномных aberrаций у пациентов было отмечено, что мутации в генах *CDKN2A/B* и *TP53* не встречались совместно. Чем обусловлено данное явление, выяснить не удалось.

Анализ данных пациентов с ГБ, прошедших генетическое тестирование FICDx, показал, что у 13 из 28 пациентов встречаются мутации в гене *CDKN2A*, у 9 — в генах *PTEN* и *TP53*, у 15 — в гене *TERT*, у 10 — в гене *MTAP* и только у 11 — в клинически значимом гене *EGFR*. Это позволяет предположить клиническую значимость мутаций, обнаруженных в этих генах, и поднять вопрос о внесении их в перечень характерных мутаций для ГБ.

Заключение

На основании данных пациентов, включенных в исследование, изменения терапии удалось добиться

у 6 из 28 больных, поэтому проведение полного экзомного секвенирования целесообразно и клинически значимо.

Пациенты с мультиформной ГБ не являются целевой группой для назначения терапии ингибиторами иммунных контрольных точек PD-L1. Данные лекарственные препараты не влияют на продолжительность жизни и общую выживаемость.

Мутации в характерных для ГБ генах *EGFR*, *IDH1* и *PDGFRA* в нашем исследовании не дали значимых результатов для подбора терапии и изменения тактики ведения пациентов. Это свидетельствует о том, что следует обращать внимание на мутации в других генах как на возможные цели лечения.

Обнаруженные гены *CDKN2A*, *MTAP*, *TERT* и *TP53* влияют на прогноз, течение и варианты терапии у пациентов с ГБ и встречаются отдельно от генов, ассоциированных с заболеванием (*EGFR*, *IDH1*, *PDGFRA*), что определяет их клиническую значимость и поднимает вопрос о включении в перечень генов, мутации в которых необходимо выявлять при ГБ.

Устный опрос пациентов, прошедших тестирование в течение года, позволил уточнить, у какого числа больных удалось выявить клинически значимые гены (6/28), и предложить новый вариант таргетной терапии. Исходя из большого числа пациентов, у которых удалось определить мутантные гены и которым была подобрана новая терапия, можно сделать вывод о целесообразности проведения генетического тестирования при мультиформной ГБ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Louis D.N., Ohgaki H., Wiestler O.D. et al. WHO classification of tumours of the central nervous system. 4th edn. Lyon: IARC, 2007.
- Burger P.C., Scheithauer B.W., Kleinschmidt-DeMasters B.K. et al. Diagnostic pathology. Neuropathology. Ed. by P.C. Burger. 1st edn. Salt Lake City, Utah: Amirsys Publ. Inc., 2012.
- Bienkowski M., Piaskowski S., Stoczyńska-Fidelus E. et al. Screening for EGFR amplifications with a novel method and their significance for the outcome of glioblastoma patients. PLoS One 2013;8(6):e65444. DOI: 10.1371/journal.pone.0065444
- Кобяков Г.Л. Химиотерапия в лечении злокачественных глиом головного мозга. Современная онкология 2002;4(1):1–4. Kobayakov G.L. Chemotherapy in the treatment of malignant gliomas of the brain. Sovremennaya onkologiya = Modern Oncology 2002;4(1):1–4. (In Russ.).
- Рыжова М.В., Шишкина Л.В., Желудкова О.Г. и др. Сравнительная характеристика генетических aberrаций в глиобластомах у детей и взрослых. Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко 2014;78(2):3–11. Ryzhova M.V., Shishkina L.V., Zheludkova O.G. et al. Comparative characteristics of genetic aberrations in glioblastomas in children and adults. Voprosy neirokhirurgii im. N.N. Burdenko = Questions of neurosurgery named after N.N. Burdenko 2014;78(2):3–11. (In Russ.).
- Komori T. Pathology and genetics of diffuse gliomas in adults. Neurol Med Chir (Tokyo) 2015;55(1):28–37. DOI: 10.2176/nmc.ra.2014-0229
- Korshunov A., Sycheva R., Golanov A. The prognostic relevance of molecular alterations in glioblastomas for patients age <50 years. Cancer 2005;104(4):825–32. DOI: 10.1002/cncr.21221
- Смолин А.В., Конев А.В., Кобяков Г.Л. и др. Химиолучевая терапия мультиформной глиобластомы головного мозга. Фарма-тека 2011;7:41–49. Smolin A.V., Konev A.V., Kobayakov G.L. et al. Chemoradiotherapy of glioblastoma multiforme of the brain. Farmateka = Pharmateca 2011;7:41. (In Russ.).
- Le D.T., Uram J.N., Wang H. et al. Pd-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. N Engl J Med 2015;372(26):2509–20. DOI: 10.1056/NEJMoa1500596
- Chalmers Z.R., Connelly C.F., Fabrizio D. et al. Analysis of 100,000 human cancer genomes reveals the landscape of tumor mutational burden. Genome Med 2017;9(1):34. DOI: 10.1186/s13073-017-0424-2
- Залетаев Д.В., Пальцев М.А. Системы генетических и эпигенетических маркеров в диагностике онкологических заболеваний. М.: Медицина, 2009. Zaletaev D.V., Paltsev M.A. Systems of genetic and epigenetic markers in the diagnosis of oncological diseases. Moscow: Medicine, 2009. (In Russ.).

12. Comprehensive, Integrative Genomic Analysis of Diffuse Lower-Grade Gliomas. *N Engl J Med* 2015;372(26):2481–98. DOI: 10.1056/NEJMoa1402121
13. Brennan C.W., Verhaak R.G.W., McKenna A. et al. The somatic genomic landscape of glioblastoma. *Cell* 2013;155(2):462–77. DOI: 10.1016/j.cell.2013.09.034
14. Song K., Yuan Y., Lin Y. et al. ERBB3, IGF1R, and TGFBR2 expression correlate with PDGFR expression in glioblastoma and participate in PDGFR inhibitor resistance of glioblastoma cells. *Am J Cancer Res* 2018;8(5):792–809.
15. Mosrati M.A., Malmström A., Lysiak M. et al. TERT promoter mutations and polymorphisms as prognostic factors in primary glioblastoma. *Oncotarget* 2015;6(18):16663–73. DOI: 10.18632/oncotarget.4389
16. Генс Г.П., Саникович В.Д., Милейко В.А., Лебедева А.А. Глиобластома: молекулярно-генетический портрет и современные терапевтические стратегии лекарственного лечения. *Успехи молекулярной онкологии* 2021;8(2):60–76. DOI: 10.17650/2313-805X-2021-8-3-60-76
17. Menezes W.P., Silva V.A.O., Gomes I.N.F. et al. Loss of 5'-methylthioadenosine phosphorylase (MTAP) is frequent in high-grade gliomas; nevertheless, it is not associated with higher tumor aggressiveness. *Cells* 2020;20(9):492. DOI: 10.3390/cells9020492
18. Lu V.M., O'Connor K.P., Shah A.H. et al. The prognostic significance of CDKN2A homozygous deletion in IDH-mutant lower-grade glioma and glioblastoma: a systematic review of the contemporary literature. *J Neurooncol* 2020;148(2):221–9. DOI: 10.1007/s11060-020-03528-2

Вклад авторов

А.В. Каминский: написание текста статьи, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи;
М.А. Гайрян, Д.Р. Насхлеташвили: предоставление данных для анализа;
Н.П. Зверев, А.А. Ляховец: разработка дизайна исследования, редактирование;
А.А. Исаев, Д.Н. Хмелькова: получение данных для анализа;
И.Л. Плакса: научное консультирование, научное редактирование.

Authors' contributions

A.V. Kaminskiy: article writing, analysis of the obtained data, review of publications on the topic of the article;
M.A. Gayryan, D.R. Naskhletashvili: providing data for analysis;
N.P. Zverev, A.A. Lyakhovets: research design development, editing;
A.A. Isaev, D.N. Khmelkova: obtaining data for analysis;
I.L. Plaksa: scientific consulting, scientific editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.В. Каминский / A.V. Kaminskiy: <https://orcid.org/0000-0001-6574-0921>
Н.П. Зверев / N.P. Zverev: <https://orcid.org/0000-0001-8642-9569>
А.А. Ляховец / A.A. Lyakhovets: <https://orcid.org/0000-0001-7281-2612>
Д.Р. Насхлеташвили / D.R. Naskhletashvili: <https://orcid.org/0000-0002-4218-9652>
Д.Н. Хмелькова / D.N. Khmelkova: <https://orcid.org/0000-0002-4673-1031>
А.А. Исаев / A.A. Isaev: <https://orcid.org/0000-0001-5848-5117>
И.Л. Плакса / I.L. Plaksa: <https://orcid.org/0000-0001-6600-0933>

Конфликт интересов. 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

Протокол исследования одобрен комитетом по биоэтике ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова».

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 the ethics of Ryazan State Medical University, Ministry of Health of Russia. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 05.01.2023. **Принята к публикации:** 03.02.2023.
Article submitted: 05.01.2023. **Accepted for publication:** 03.02.2023.

DOI: 10.17650/2222-1468-2023-13-1-59-64



Психологическая помощь больным раком щитовидной железы

Г.А. Ткаченко^{1,2}, Т.И. Грушина³, Ю.В. Алымов⁴, С.О. Подвязников^{4,5}

¹ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации; Россия, 121359 Москва, ул. Маршала Тимошенко, 15;

²ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации; Россия, 121359 Москва, ул. Маршала Тимошенко, 19, стр. 1А;

³ГАУЗ «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 105120 Москва, ул. Земляной вал, 53;

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24;

⁵ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Контакты: Галина Андреевна Ткаченко mitg71@mail.ru

Введение. Рак щитовидной железы имеет благоприятный прогноз, но в отдаленном периоде у больных отмечается психологический дистресс, проявляющийся повышением уровня тревоги и депрессией, что нарушает социальную адаптацию. Исследования показали, что через 2–4 года после постановки диагноза и проведенного лечения по поводу этого злокачественного новообразования у большинства пациентов отмечаются неудовлетворенность семейными отношениями и затруднения в выполнении повседневной деятельности. Эти данные указывают на необходимость проведения реабилитационных мероприятий, направленных на адаптацию больных к обычной жизни после завершения терапии. Важным аспектом реабилитации является психологическая помощь.

Цель исследования – оценка эффективности психологической помощи больным раком щитовидной железы.

Материалы и методы. В исследование включены 42 женщины с раком щитовидной железы I–III стадии, T1–3N0–1M0. Средний возраст больных составил $44,5 \pm 1,1$ года. Пациентки случайным образом были разделены на 2 сопоставимые по возрасту, стадии заболевания и виду оперативного вмешательства группы: основную и контрольную. В основную группу ($n = 24$) вошли больные, которым в послеоперационном периоде был проведен психологический тренинг, в контрольную ($n = 18$) – больные, которые его не проходили. Психическое состояние оценивалось с помощью госпитальной шкалы тревоги и депрессии (Hospital anxiety and depression scale, HADS). Психическое состояние больных оценивалось в динамике: 1-й этап – после операции, 2-й этап – через 12 мес после нее. Психологический тренинг проводился в послеоперационном периоде и состоял из 5 индивидуальных занятий по обучению больных навыкам саморегуляции.

Результаты. После операции по шкале HADS выявлено незначительное повышение уровня тревоги в обеих группах. Анализ повторного тестирования показал снижение уровня тревоги у больных основной группы с $7,7 \pm 0,2$ до $6,3 \pm 0,2$ балла, т.е. до нормальных значений. В контрольной группе уровень тревоги достоверно увеличился: с $7,8 \pm 0,2$ до $9,2 \pm 0,2$ балла (t -критерий Стьюдента = 5,17; $p = 0,000168$). Кроме того, через 12 мес после хирургического лечения выявлены статистически значимые различия уровня тревоги между группами: $6,3 \pm 0,2$ и $9,0 \pm 0,2$ балла соответственно (t -критерий Стьюдента = 9,55; $p < 0,05$).

Первичная диагностика обнаружила субдепрессивное состояние у больных обеих групп: $7,9 \pm 0,1$ и $8,1 \pm 0,2$ балла соответственно. Статистически значимых различий между группами не выявлено (t -критерий Стьюдента = 0,89; $p > 0,05$). При повторной диагностике отмечено некоторое снижение уровня депрессии (в основной группе – с $7,9 \pm 0,1$ до $7,4 \pm 0,2$ балла, в контрольной – с $8,1 \pm 0,2$ до $7,7 \pm 0,1$ балла), однако он оставался в пределах средних показателей. Статистически значимых различий между группами также не обнаружено (t -критерий Стьюдента = 1,34; $p > 0,05$).

Заключение. Психологический тренинг с использованием техник саморегуляции, проведенный в раннем послеоперационном периоде, нормализует уровень тревоги и препятствует его повышению в отдаленные сроки у больных раком щитовидной железы.

Ключевые слова: психологическая помощь, рак щитовидной железы, психологический тренинг, дистресс, тревога, депрессия

Для цитирования: Ткаченко Г.А., Грушина Т.И., Алымов Ю.В., Подвязников С.О. Психологическая помощь больным раком щитовидной железы. Опухоли головы и шеи 2023;13(1):59–64. DOI: 10.17650/2222-1468-2023-13-1-59-64

Psychological assistance to patients with thyroid cancer

G.A. Tkachenko^{1,2}, T.I. Grushina³, Yu. V. Alymov⁴, S.O. Podvyaznikov^{4,5}

¹Central Clinical Hospital with Polyclinic, Administrative Directorate of the President of the Russian Federation; 15 Marshal Timoshenko St., Moscow 121359, Russia;

²Central State Medical Academy, Administrative Directorate of the President of the Russian Federation; Bld. 1A, 19 Marshal Timoshenko St., Moscow 121359, Russia;

³Moscow Scientific and Practical Center of Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine, Moscow Healthcare Department; 53 Zemlyanoy Val, 105120 Moscow, Russia;

⁴N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

⁵Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Bld. 1, 2/1 Barricadnaya St., Moscow 125993, Russia

Contacts: Galina Andreevna Tkachenko mitg71@mail.ru

Introduction. Thyroid cancer has a favorable prognosis but in long term patients are observed to be in psychological distress manifesting through elevated anxiety and depression which disrupt social adaptation. Studies have shown that 2–4 years after diagnosis and treatment of this malignant tumor, the majority of patients report dissatisfaction with family relationships and difficulties in performing everyday activities. These data demonstrate the necessity of rehabilitation aimed at patient adaptation to everyday life after therapy completion. Psychological help is an important aspect of rehabilitation.

Aim. To evaluate the effectiveness of psychological help in patients with thyroid cancer.

Materials and methods. The study included 42 women with thyroid cancer, stages I–III, T1–3N0–1M0. Mean patient age was 44.5 ± 1.1 years. The patients were randomly divided into 2 groups matched by age, disease stage and type of surgical intervention: treatment and control groups. The treatment group ($n = 24$) included patients who underwent psychological training in the postoperative period, the control group ($n = 18$) included patients who did not receive psychological help. Mental state was evaluated using the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). The patients' mental state was evaluated dynamically: 1st testing was performed after surgery, 2nd testing 12 months after surgery. Psychological training was performed in the postoperative period and included 5 individual classes teaching self-regulation skills.

Results. After the surgery, HADS scale showed insignificant increase in anxiety in both groups. Analysis of repeat testing showed decreased anxiety levels in patients in the treatment group from 7.7 ± 0.2 to 6.3 ± 0.2 , i. e. to normal level. In the control group, anxiety significantly increased from 7.8 ± 0.2 to 9.2 ± 0.2 (Student's t -test = 5.17; $p = 0.000168$). Additionally, 12 months after surgical treatment statistically significant differences in anxiety levels between groups were observed: 6.3 ± 0.2 and 9.0 ± 0.2 , respectively (Student's t -test = 9.55; $p < 0.05$).

Primary examination showed subthreshold depression in patients of both groups: 7.9 ± 0.1 and 8.1 ± 0.2 , respectively. No statistically significant differences between the groups were observed (Student's t -test = 0.89; $p > 0.05$). Repeat examination showed decreased depression level (in treatment group from 7.9 ± 0.1 to 7.4 ± 0.2 , in the control group from 8.1 ± 0.2 to 7.7 ± 0.1), however it remained in the range of mean values. No statistically significant differences between the groups were observed (Student's t -test = 1.34; $p > 0.05$).

Conclusion. Psychological training using self-regulation techniques performed in the early postoperative period normalizes anxiety level and prevents its elevation in long term in patients with thyroid cancer.

Keywords: psychological help, thyroid cancer, psychological training, distress, anxiety, depression

For citation: Tkachenko G.A., Grushina T.I., Alymov Yu.V., Podvyaznikov S.O. Psychological assistance to patients with thyroid cancer. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2023;13(1):59–64. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2023-13-1-59-64

Введение

Рак щитовидной железы (РЩЖ) является самой распространенной опухолью среди злокачественных новообразований органов эндокринной системы. Он составляет 5,52 % в структуре онкологической заболеваемости населения России; среднегодовой темп прироста данной патологии равен 3,54 %, а прирост за последние 10 лет – 43,97 % [1].

По сравнению с другими онкологическими заболеваниями РЩЖ имеет довольно благоприятный прогноз. Ведущим методом лечения является оперативное

вмешательство, которое приводит к ряду осложнений, таких как гипопаратиреоз, повреждение верхних и возвратных гортанных нервов и др.

Постановка диагноза «злокачественное новообразование», страх перед операцией на шее и ее возможными осложнениями способствуют возникновению психологического дистресса у больных РЩЖ. По мнению А.А. Макиенко и соавт. [2], к основным проявлениям психологического дистресса относятся астенические, тревожные и депрессивные состояния. Астеническое состояние психогенного характера

выражается общей усталостью и повышенной утомляемостью, снижением работоспособности и психических функций: речевой, когнитивной и двигательной. Некоторые авторы считают, что локализация опухоли в гормонозависимом и гормонопродуцирующем органе может привести к психоэндокринному синдрому, характеризующемуся такими клиническими проявлениями, как плаксивость, раздражительность, расстройства сна, приступы жара [3–5]. Повышенная слезливость, учащенное сердцебиение, ощущение нехватки воздуха, слабость, возникающие в 1-е дни после операции, ассоциируются с осложнениями хирургического лечения, приводят к возникновению страха за жизнь, что повышает тревогу.

Немногочисленные исследования показали, что через 2–4 года после постановки диагноза и проведенного лечения по поводу РЩЖ у большинства пациентов отмечается неудовлетворенность семейными отношениями (88,2 %), 63,1 % больных отмечают затруднения в выполнении повседневной деятельности [6, 7]. Эти данные указывают на необходимость проведения реабилитационных мероприятий, направленных на адаптацию пациентов после завершения лечения к обычной жизни. Важным аспектом реабилитации является психологическая помощь.

Цель исследования – оценка эффективности психологической помощи больным РЩЖ.

Материалы и методы

В исследование включены 42 женщины с РЩЖ I–III стадии, T1–3N0–1M0. Средний возраст больных составил $44,5 \pm 1,1$ года. Пациентки случайным образом были разделены на 2 сопоставимые по возрасту, стадии заболевания и виду оперативного вмешательства группы: основную и контрольную. В основную группу ($n = 24$)

вошли больные, с которыми в послеоперационном периоде был проведен психологический тренинг, в контрольную ($n = 18$) – больные, которые его не проходили.

Радикальная операция в объеме тиреоидэктомии была проведена 32 (76,2 %) больным, гемитиреоидэктомия – 10 (23,8 %). В послеоперационном периоде все пациентки получили гормонотерапию (доза подбиралась индивидуально).

В исследовании использовались клинический и психологический методы. Согласно клиническому методу процедура осуществлялась на основе непосредственного обследования больных: анализа психического состояния, субъективных и объективных анамнестических сведений (учитывалась информация, полученная от пациенток и их лечащих врачей-онкологов), медицинской документации (истории болезни). Психическое состояние оценивалось с помощью госпитальной шкалы тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) [8], а уровень тревоги и депрессии – в баллах: ≤ 7 баллов – нормальный уровень выраженности тревоги и депрессии; 8–11 баллов – средний уровень тревоги и депрессии; > 11 баллов – клинически выраженная тревога или депрессия.

Признаками тревожного состояния являются общее напряжение и беспокойство, нервозность, неусидчивость, повышенная речевая активность с одновременным снижением когнитивной функции, рассеянность. Возможно возникновение вегетативных пароксизмов, чувства нехватки воздуха. Высокий уровень тревоги мешает критически оценивать последствия онкологического заболевания и осознавать влияние роли своего поведения на процессы лечения и выздоровления. Основными проявлениями депрессивного состояния являются снижение настроения, апатия, плаксивость.

Таблица 1. Клиническая характеристика больных раком щитовидной железы

Table 1. Clinical characteristics of the patients with thyroid cancer

| Показатель Characteristic | Основная группа ($n = 24$) Treatment group ($n = 24$) | Контрольная группа ($n = 18$) Control group ($n = 18$) | <i>p</i> |
|---|--|---|----------|
| Возраст ($M \pm SD$), лет Age ($M \pm SD$), years | $44,8 \pm 1,5$ | $44,6 \pm 1,9$ | 0,9 |
| Стадия заболевания, n (%): Disease stage, n (%): | | | |
| I | 5 (20,8) | 3 (16,7) | 0,8 |
| IIA | 11 (45,8) | 10 (55,6) | |
| IIIB | 7 (29,2) | 4 (22,2) | |
| IIIA | 1 (4,2) | 1 (5,5) | |
| Объем оперативного вмешательства, n (%): Volume of surgical intervention, n (%): | | | |
| тиреоидэктомия thyroidectomy | 18 (75,0) | 14 (77,8) | 0,9 |
| гемитиреоидэктомия hemithyroidectomy | 6 (25,0) | 4 (22,2) | |

Таблица 2. Уровень тревоги больных раком щитовидной железы по госпитальной шкале тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS)

Table 2. Anxiety levels in patients with thyroid cancer per the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)

| Показатель Characteristic | Уровень тревоги (M ± m) Anxiety level (M ± m) | | t-критерий Стьюдента Student's t-test | p |
|---|--|--|---|----------|
| | 2-й день после операции 2 nd day after surgery | через 12 мес после операции 12 months after surgery | | |
| Основная группа (n = 24) Treatment group (n = 24) | 7,7 ± 0,2 | 6,3 ± 0,2* | -9,68 | 0,000 |
| Контрольная группа (n = 18) Control group (n = 18) | 7,8 ± 0,2 | 9,0 ± 0,2* | 5,17 | 0,000168 |

*Статистически значимые различия ($p < 0,05$).

*Statistically significant differences ($p < 0.05$).

Больные испытывают неуверенность в выздоровлении, у них отмечаются нарушения сна и аппетита.

Первичная клиническая беседа осуществлялась непосредственно перед операцией. Ее задача — собрать первичную информацию о пациенте, определить его отношение к болезни, мотивацию к участию в тренинге. Психическое состояние больных оценивалось в динамике: 1-й этап — 2-й день после операции; 2-й этап — через 12 мес после нее.

Психологический тренинг проводился в послеоперационном периоде и состоял из 5 индивидуальных занятий по обучению больных навыкам саморегуляции. Продолжительность каждого занятия была равна 60 мин. Техники саморегуляции включали дыхательные и релаксационные упражнения. Задача тренинга — научиться быстро и эффективно снимать напряжение, расслабляться, снижать уровень тревоги.

Математико-статистическую обработку осуществляли с помощью программного пакета Statistica 10.0. Для оценки достоверности различий между 2 выборочными средними использовали t-критерий Стьюдента. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

После операции был оценен уровень тревоги пациенток по шкале HADS. Выявлено незначительное его повышение в обеих группах. Статистически значимых различий между группами не выявлено (табл. 2).

Анализ повторного тестирования по шкале HADS через 12 мес после завершения лечения показал снижение уровня тревоги у больных основной группы с $7,7 \pm 0,2$ до $6,3 \pm 0,2$ балла, т. е. до нормальных значений, что клинически проявлялось улучшением самочувствия и уменьшением напряжения. В контрольной группе уровень тревоги достоверно увеличился: с $7,8 \pm 0,2$ до $9,2 \pm 0,2$ балла (t-критерий Стьюдента = 5,17; $p = 0,000168$), что соответствовало его среднему значению. Пациентки отмечали чувство напряжения, беспокойство и рассеянность, нарушение сна (табл. 2). Стоит отметить, что, несмотря

на повышение уровня тревоги, он не достиг клинически выраженного значения ни у 1 обследуемой больной. Кроме того, через 12 мес после хирургического лечения выявлены статистически значимые различия уровня тревоги между группами: $6,3 \pm 0,2$ и $9,0 \pm 0,2$ балла соответственно (t-критерий Стьюдента = 9,55; $p < 0,05$).

Обсуждение

Как показало наше исследование, у всех пациенток после операции отмечалось повышение уровня тревоги. Аналогичные данные получены и другими авторами. Однако выводы А.А. Макиенко с соавт. [2] о том, что тревожность не только сохраняется в послеоперационном периоде, но и увеличивается в отдаленном периоде, результаты нашего исследования подтверждают только для контрольной группы больных. Причиной этого является развитие гормонального дисбаланса, обусловленного удалением гормонопродуцирующего органа, что влияет на психическое состояние больных [2]. Однако S. Tagay и соавт. не выявили взаимосвязи уровня тиреотропного гормона как показателя гипотиреоза с депрессией и тревогой [9]. Уровень тревоги, наоборот, нормализовался, а жалобы у больных, обученных навыкам саморегуляции, отсутствовали. Подобное снижение психической и нейровегетативной тревоги на фоне проведения психотерапии, включающей как индивидуальные, так и групповые методы психологического воздействия, также показано в работе С.В. Дубского и соавт. [10]. Эффективность психологического тренинга, включающего методы резонансного сотворчества и прогрессивной мышечной релаксации, показана и в исследовании М.В. Федоренко [11]. Автор отмечает, что после данного тренинга в отдаленном периоде у больных РЩЖ улучшается психическое состояние: повышаются настроение, активность, снижается уровень реактивной и личностной тревожности [11].

Таким образом, психологическая помощь способствует принятию болезни, выработке адекватного

поведения в ситуации болезни и психической компенсации, что снимает напряжение и тревогу. Психологическая же дезадаптация негативно сказывается на личностной комплаентности (доверии к врачу и лечению), а в отдаленном периоде приводит к повышению уровня тревоги и нарушению социальной адаптации.

Что касается уровня депрессии у больных РЩЖ, то после оперативного вмешательства субдепрессивное состояние отмечалось у больных и основной, и контрольной групп: $7,9 \pm 0,1$ и $8,1 \pm 0,2$ балла соответственно. Статистически значимых различий между группами не выявлено (t -критерий Стьюдента = 0,89; $p > 0,05$). Через 12 мес после лечения при повторной диагностике отмечено некоторое снижение уровня депрессии (в основной группе – с $7,9 \pm 0,1$ до $7,4 \pm 0,2$ балла, в контрольной – с $8,1 \pm 0,2$ до $7,7 \pm 0,1$ балла), однако он оставался в пределах средних показателей. Статистически значимых различий между группами не обнаружено (t -критерий Стьюдента = 1,34; $p > 0,05$).

Согласно результатам нашего исследования показатели шкалы HADS указывали на незначительно выраженное депрессивное состояние у большинства пациенток обеих групп после операции и в отдаленном периоде. Это подтверждают и наблюдения М. Dionisi-Vici и соавт., которые отметили, что больные испытывают дистресс, тревогу и депрессию даже спустя много лет после окончания лечения. В то же время психологиче-

ское содействие улучшает самочувствие пациентов [12]. Этому противоречат данные исследования Т.У. Sung и соавт., которое показало, что в отдаленном периоде более 60,7 % больных были способны выполнять все виды деятельности без ограничений. Показатели шкалы HADS указывали на отсутствие депрессии у большинства пациентов. Время, прошедшее после хирургического вмешательства (в среднем 3,5 года), тип операции, использование послеоперационной абляцияционной терапии радиоактивным йодом не оказали существенного влияния на психологические показатели [13].

Несмотря на противоречивость данных, несомненно, что большинство пациентов с РЩЖ после завершения лечения имеют значительно более низкие показатели физического, ролевого, эмоционального, когнитивного и социального функционирования по сравнению с нормативной популяцией [5–7, 10]. Это обуславливает актуальность разработки методов их медицинской реабилитации с включением психологической помощи.

Заключение

Психологический тренинг с использованием техник саморегуляции, проведенный в раннем послеоперационном периоде, нормализует уровень тревоги и препятствует его повышению в отдаленные сроки у больных РЩЖ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. 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 neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute – branch of the Federal State Budgetary Institution “NMIC of Radiology” of the Ministry of Health of Russia, 2021. 252 p. (In Russ.).
2. Макиенко А.А., Аверьянова С.В., Конопацкова О.М. Психологические особенности и вегетативный статус больных раком щитовидной железы. Медицинский альманах 2014;33(3):156–9. Makienko A.A., Aveyanova S.V., Konopatskova O.M. Psychological features and vegetative status of patients with thyroid cancer. Meditsinskii almanakh = Medical Almanac 2014;33(3):156–9. (In Russ.).
3. Толстая Е.В., Радюк О.М., Глинская Т.Н. Психологическая реабилитация больных раком щитовидной железы. Экологическая антропология: ежегодник. Минск: Белорусский комитет «Дзечи Чарнобыля», 2005. С. 263–267.
Tolstaya E.V., Radyuk O.M., Glinskaya T.N. Psychological rehabilitation of patients with thyroid cancer. Ecological Anthropology: Yearbook. Minsk: Belarusian Committee “Dzetsi Charnobylya”, 2005. Pp. 263–267. (In Russ.).
4. Афанасьева З.А., Федоренко М.В., Сибгатуллина И.Ф., Миначева Р.Н. Психологические особенности больных раком щитовидной железы после радикального противоопухолевого лечения. Паллиативная медицина и реабилитация 2010;1:71–4. Afanasyeva Z.A., Fedorenko M.V., Sibgatullina I.F., Minacheva R.N. Psychological features of patients with thyroid cancer after radical antitumor treatment. Palliativnaya meditsina i reabilitatsiya = Palliative Medicine and Rehabilitation 2010;1:71–4. (In Russ.).
5. Husson O., Haak H.R., Buffart L.M. et al. Health-related quality of life and disease specific symptoms in long-term thyroid cancer survivors: a study from the population-based PROFILES registry. Acta Oncol 2013;52(2):249–58. DOI: 10.3109/0284186X.2012.741326
6. Papaleontiou M., Reyes-Gastelum D., Gay B.L. et al. Worry in thyroid cancer survivors with a favorable prognosis. Thyroid 2019;29(8):1080–8. DOI: 10.1089/thy.2019.0163
7. Aschebrook-Kilfoy B., James B., Nagar S. et al. Risk factors for decreased quality of life in thyroid cancer survivors: initial findings from the north american thyroid cancer survivorship study. Thyroid 2015;25(12):1313–21. DOI: 10.1089/thy.2015.0098
8. Zigmund A.S., Snaith R.P. The hospital anxiety and depression scale. Acta Psychiatr Scand 1983;67(6):361–70. DOI: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x
9. Tagay S., Senf W., Schöpfer N. et al. Protective factors for anxiety and depression in thyroid cancer patients. Z Psychosom Med Psychother 2007;53(1):62–74. DOI: 10.13109/zptm.2007.53.1.62
10. Дубский С.В., Куприянова И.Е., Чойнзонов Е.Л., Балацкая Л.Н. Психологическая реабилитация и качество жизни больных раком щитовидной железы. Сибирский онкологический журнал 2008;4(28):17–21.

Dubsky S.V., Kupriyanova I.E., Choynzonov E.L., Balatskaya L.N. Psychological rehabilitation and quality of life of patients with thyroid cancer. *Sibirskii onkologicheskii zhurnal = Siberian Journal of Oncology* 2008;4(28):17–21. (In Russ.).

11. Федоренко М.В. Психологические особенности больных раком щитовидной железы в послеоперационном периоде и эффективность мышечной релаксации в нормализации их психического состояния. *Казанский медицинский журнал* 2010;2(91):240–3.
Fedorenko M.V. Psychological characteristics of patients with thyroid cancer in the postoperative period and the effectiveness

of muscle relaxation in normalizing their mental state. *Kazanskii meditsinskii zhurnal = Kazan Medical Journal* 2010;2(91):240–3. (In Russ.).

12. Dionisi-Vici M., Fantoni M., Botto R. et al. Distress, anxiety, depression and unmet needs in thyroid cancer survivors: a longitudinal study. *Endocrine* 2021;74(3):603–10. DOI: 10.1007/s12020-021-02786-y
13. Sung T.Y., Shin Y.W., Nam K.H. et al. Psychological impact of thyroid surgery on patients with well-differentiated papillary thyroid cancer. *Qual Life Res* 2011;20(9):1411–7. DOI: 10.1007/s11136-011-9887-6

Вклад авторов

Г.А. Ткаченко: разработка дизайна исследования, проведение исследования, анализ полученных данных, написание текста статьи;
Т.И. Грушина, С.О. Подвязников: научное консультирование, научное редактирование;
Ю.В. Алымов: сбор материала, первичная обработка материала.

Authors' contribution

G.A. Tkachenko: development of research design, conducting research, analysis of the data obtained, article writing;
T.I. Grushina, S.O. Podvyaznikov: scientific consulting, scientific editing;
Yu.V. Alymov: collection of material, primary processing of material.

ORCID авторов / ORCID of authors

Г.А. Ткаченко / G.A. Tkachenko: <https://orcid.org/0000-0002-5793-7529>
Т.И. Грушина / T.I. Grushina: <https://orcid.org/0000-0002-0945-4266>
Ю.В. Алымов / Yu.V. Alymov: <https://orcid.org/0000-0002-6851-9867>
С.О. Подвязников / S.O. Podvyaznikov: <https://orcid.org/0000-0003-1341-0765>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен комитетом по этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Все пациентки подписали добровольное 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 the ethics N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia.

All patients signed an informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 11.01.2023. **Принята к публикации:** 08.02.2023.

Article submitted: 11.01.2023. **Accepted for publication:** 08.02.2023.

DOI: 10.17650/2222-1468-2023-13-1-65-74



Морфологический и иммуногистохимический анализ опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов, M2-макрофагов, BCL6 и SOX10 в опухолевом микроокружении узловой меланомы кожи

К.С. Титов^{1,3}, А.А. Маркин², Е.И. Шурыгина², Н.С. Карнаухов², Д.А. Зарьянов², Д.Н. Бубенко²

¹ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 5;

²ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 111123 Москва, шоссе Энтузиастов, 86, стр. 6;

³ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Контакты: Александр Андреевич Маркин markinalexander1993@yandex.ru

Введение. Известно, что меланома кожи является одной из агрессивных злокачественных опухолей, а ее узловая форма с вертикальным ростом характеризуется неблагоприятным прогнозом. Однако благодаря достижениям фундаментальной онкологии в последние годы совершен прорыв в лекарственном лечении данной патологии. Во многом это связано с внедрением в практику новой иммунотерапии ингибиторами контрольных точек. Получены самые лучшие и длительные показатели ответа меланомы кожи на такое лечение по сравнению с другими онкологическими заболеваниями. Этот факт можно объяснить иммуногенностью меланомы кожи, высокой мутационной нагрузкой, а также особенностями ее опухолевого микроокружения, в котором в большинстве случаев определяется высокая инфильтрация иммунокомпетентными клетками. Однако иммунные клетки различны по своему составу и функциям. Некоторые из них могут даже стимулировать опухолевый рост. В связи с этим изучение клеточного состава, выраженности и распределения в опухоли иммунной инфильтрации может помочь выявить потенциальные факторы благоприятного и неблагоприятного прогноза меланомы кожи, что имеет значение в клинической практике.

Цель исследования – определить частоту экспрессии CD3⁺-, CD4⁺-, CD8⁺-Т-лимфоцитов, CD163, BCL6 и SOX10 у пациентов с первичной узловой меланомой кожи, а также корреляцию экспрессии данных маркеров друг с другом и рядом стандартных морфологических параметров для данной неэпителиальной злокачественной опухоли.

Материалы и методы. В работе иммуногистохимическим методом изучена частота экспрессии CD3⁺-, CD4⁺-, CD8⁺-Т-лимфоцитов, CD163, BCL6 и SOX10 на послеоперационном материале 20 пациентов с истинной узловой первичной меланомы кожи. Определена корреляция экспрессии данных маркеров друг с другом и рядом стандартных морфологических параметров.

Результаты. В большинстве случаев узловой меланомы кожи выявлена умеренная или выраженная степень лимфоидной (иммунной) инфильтрации (II–III степени), ее связь с толщиной опухоли по Бреслоу не наблюдалась. При изучении соотношения CD4-положительных Т-хелперов и CD8-положительных цитотоксических Т-лимфоцитов в опухолевом микроокружении количество последних нарастало с усилением выраженности иммунного инфильтрата. Выраженность макрофагальной инфильтрации прямо коррелировала с выраженностью лимфоидной инфильтрации. Экспрессия BCL6 в лимфоцитах выявлена во всех случаях наличия этой инфильтрации.

Заключение. Иммунный инфильтрат в узловой меланоме кожи – многокомпонентное, динамическое микроокружение, в котором одновременно присутствуют противоопухолевые и стимулирующие опухолевый рост компоненты со смещением баланса в ту или иную сторону. Их качественное, количественное и, вероятно, топографическое соотношения в первичном очаге узловой меланомы кожи имеют значение в развитии опухолевого процесса, влияют на эффективность лекарственных препаратов, а также на прогноз заболевания. Знание о преобладании в первичном очаге компонентов, негативно влияющих на прогноз, может помочь онкологу в выборе правильной тактики лечения или наблюдения заболевания.

Ключевые слова: узловатая меланома кожи, Т-лимфоциты, CD163, BCL6, SOX10

Для цитирования: Титов К.С., Маркин А.А., Шурыгина Е.И. и др. Морфологический и иммуногистохимический анализ опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов, M2-макрофагов, BCL6 и SOX10 в опухолевом микроокружении узловой меланомы кожи. Опухоли головы и шеи 2023;13(1):65–74. DOI: 10.17650/2222-1468-2023-13-1-65-74

Morphological and immunohistochemical analysis of tumor-infiltrating lymphocytes, M2 macrophages, BCL 6 and SOX10 in the tumor microenvironment of nodular cutaneous melanoma

K.S. Titov¹, A.A. Markin², E.I. Schurygina², N.S. Karnaukhov², D.A. Zaryanov², D.N. Bubenko²

¹S.P. Botkin City Clinical Hospital Moscow Healthcare Department; 5 2nd Botkinskii proezd, Moscow 125284, Russia;

²A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow Healthcare Department; Bld. 6, 86 Entuziastov Shosse, Moscow 111123, Russia;

³Peoples' Friendship University of Russia; Bld. 3, 6 Miklukho-Maklaya St., 117198 Moscow, Russia

Contacts: Alexander Andreevich Markin markinalexander1993@yandex.ru

Introduction. Cutaneous melanoma is one of the most aggressive malignant tumors, and its nodular form with vertical growth is characterized by unfavorable prognosis. However, in the recent years due to advances in basic oncology, a breakthrough in drug therapy of this pathology was made. To a great extent, it is linked to implementation of new therapy with checkpoint inhibitors. The best and longest response rates of cutaneous melanoma to this treatment were achieved compared to other oncological diseases. This fact can be explained by immunogenicity of cutaneous melanoma, high mutational load, as well as features of its tumor microenvironment, where in most cases high infiltration by immunocompetent cell is observed. However, immune cells vary by their composition and functions. Some of them can even promote tumor growth. Therefore, study of cell composition, degree and distribution of immune infiltration in the tumor can help identify potential factors of favorable and unfavorable prognosis for cutaneous melanoma which is important in clinical practice.

Aim. To determine the frequency of CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺-T-lymphocytes, CD163, BCL6 and SOX10 expression in patients with primary nodular cutaneous melanoma, as well as correlation of these markers with each other and standard morphological parameters for this non-epithelial malignant tumor.

Materials and methods. In the study, the expression frequency of CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺-T-lymphocytes, CD163, BCL6 and SOX10 in the postoperative material of 20 patients with true primary nodular cutaneous melanoma was measured using immunohistological analysis. The correlation of these markers with each other and standard morphological parameters was determined.

Results. In most cases of nodular cutaneous melanoma, moderate and marked lymphocytic (immune) infiltration (grade II–III) was observed with no correlation with Breslow tumor thickness. Study of the ratio between CD4⁺-positive T helpers and CD8⁺-positive cytotoxic T lymphocytes in the tumor microenvironment showed that the number of the latter increased the higher was the degree of immune infiltrate. Markedness of macrophage infiltration directly correlated with markedness of lymphocytic infiltration. BCL6 expression in lymphocytes was observed in all cases of infiltration.

Conclusion. Immune infiltrate in nodular cutaneous melanoma is a multicomponent, dynamic microenvironment containing both antitumor and tumor-promoting components with balance shifting to one or other side. Their qualitative, quantitative and, possibly, topographic ratios in the primary lesion of cutaneous melanoma affect the effectiveness of drugs and disease prognosis. Knowledge on the predominance of components negatively affecting tumor growth in the primary lesion can help an oncologist in selection of correct treatment tactics and disease observation.

Keywords: nodular cutaneous melanoma, T lymphocytes, CD163, BCL6, SOX10

For citation: Titov K.S., Markin A.A., Schurygina E.I. et al. Morphological and immunohistochemical analysis of tumor-infiltrating lymphocytes, M2 macrophages, BCL 6 and SOX10 in the tumor microenvironment of nodular cutaneous melanoma. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2023;13(1):65–74. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2023-13-1-65-74

Введение

Меланома кожи является одной из агрессивных злокачественных опухолей, а ее узловая форма с вертикальным ростом характеризуется неблагоприятным прогнозом. Однако благодаря развитию и достижениям фундаментальной онкологии в последние годы совершен реальный прорыв в лекарственном лечении данной патологии. Во многом это связано с внедрением в практику новой иммунотерапии ингибиторами контрольных точек. Получены самые лучшие и длительные показатели ответа меланомы кожи на такое лечение по сравнению с другими онкологическими заболеваниями. Это можно объяснить ее иммуноген-

ностью и высокой мутационной нагрузкой, а также особенностью опухолевого микроокружения, в котором, по данным научных исследований, в большинстве случаев определяется высокая инфильтрация иммунокомпетентными клетками.

Анализ качественного и количественного составов опухоли-инфильтрирующих лимфоцитов (tumor-infiltrative lymphocytes, TILs) как маркера ответа опухоли на современные опции лекарственного лечения имеет прогностическое и предиктивное значение [1]. Известно, что иммунная инфильтрация опухоли В-лимфоцитами, цитотоксическими Т-лимфоцитами и Т-хелперами коррелирует с повышением показателей выживаемости,

тогда как клетки воспаления (макрофаги, нейтрофилы, тучные клетки) и Т-регуляторные лимфоциты оказывают иммуносупрессивное действие и стимулируют рост опухоли [1, 2].

Еще одним иммунным звеном, влияющим на течение опухолевого процесса, могут быть В-лимфоциты. Так, по данным некоторых исследований, рецептор транскрипции BCL6, который в норме подавляет гены, участвующие в В-клеточной активации и терминальной дифференцировке лимфоцитов, имеет корреляционную связь с экспрессией CD4⁺-лимфоцитов и может являться предиктором низкой выживаемости пациентов с меланомой кожи [3].

Интересно изучение маркера SOX10 в меланоме кожи, который в спорных случаях может использоваться для иммуногистохимического (ИГХ) подтверждения диагноза «меланома кожи». По некоторым данным, роль SOX10 в развитии меланомы кожи многогранна, включает в себя инициацию, прогрессирование опухоли путем регулирования пролиферации и жизнедеятельности клеток [4].

Узловая меланома встречается в 15–20 % всех форм меланомы кожи и является относительно малоизученной опухолью, характеризуется быстрым вертикальным ростом и более ранним метастазированием. В связи с вышеизложенным изучение предиктивных морфологических и ИГХ-маркеров данной формы меланомы кожи имеет большую прогностическую ценность.

Цель исследования – определить частоту экспрессии CD3⁺-, CD4⁺-, CD8⁺-Т-лимфоцитов, CD163, BCL6 и SOX10 у пациентов с первичной узловой меланомой кожи, а также корреляцию экспрессии данных маркеров друг с другом и рядом стандартных морфологических параметров для данной неэпителиальной злокачественной опухоли.

Материалы и методы

Морфометрический анализ осуществлялся на первом этапе на рутинных гистологических препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином. Подсчет осуществлялся в соответствии с 7-уровневой шкалой,

предложенной группой специалистов Австралийского института меланомы (2012) и представляющей собой модифицированную систему Кларка (табл. 1).

Таким образом, выделяют 4 степени выраженности TILs-инфильтрации:

- 0 – инфильтрация отсутствует;
- I – слабая/умеренная фокальная или слабая мультифокальная инфильтрация;
- II – выраженная фокальная, умеренная/выраженная мультифокальная или слабая диффузная инфильтрация;
- III – умеренная/выраженная диффузная инфильтрация.

Однако в своем исследовании для упрощения оценки результатов мы объединили степени 0 и I, а также II и III. Получились группы отсутствия/слабой степени инфильтрации и умеренной/выраженной степени инфильтрации.

Для патоморфологического исследования были отобраны истинно узловые меланомы кожи с толщиной опухоли по Бреслоу от 0,6 до 13,0 мм (T1a–T4b).

Исследование проведено с использованием микроскопа Nikon Eclipse Ci (Nikon, Япония). Иммуногистохимическое исследование выполнено на иммуноштейнере Ventana BenchMark XT (Ventana Medical Systems, США) с использованием системы детекции ultraView Universal DAB Detection kit (Ventana Medical Systems, США) и антител CD3 (2GV6), CD4 (sp35), CD8 (sp57), CD163 (polyclonal), BCL6 (G1191E/A8) и SOX10 (polyclonal).

Оценка качественного состава иммунного инфильтрата проводилась в соответствии с 4-уровневой системой градации: 0 – клетки отсутствуют/единичные; 1 – немногочисленные, дискретно расположенные клетки; 2 – немногочисленные клетки с формированием скоплений; 3 – многочисленные клетки.

Изучалось наличие перитуморальной инфильтрации, поскольку, по данным некоторых исследователей, плотный перитуморальный инфильтрат из CD8⁺-Т-лимфоцитов является положительным предиктивным маркером ответа на иммунотерапию [1]. Количественный

Таблица 1. Градация плотности и распределения иммунного инфильтрата

Table 1. Grade of density and location of immune infiltrate

| Показатель Parameter | Степень выраженности иммунной инфильтрации Degree of severity of immune infiltration | | | |
|---|---|--------------------|-------------------------------|----------------------|
| | 0 | I | II | III |
| Плотность иммунного инфильтрата The density of the immune infiltrate | Отсутствует Absent | Слабая Low | Умеренная Non-brisk | Выраженная Brisk |
| Распределение иммунного инфильтрата Location of immune infiltrate | Отсутствует Absent | Фокальный Focal | Мультифокальный Multifocal | Диффузный Diffuse |

анализ субпопуляций TILs не проводился, так как не показал дополнительных преимуществ перед уровневой системой градации [1].

Результаты

Результаты ИГХ- и морфологического исследований, проведенных в ходе ретроспективного анализа 20 образцов истинно узловой меланомы кожи, представлены в табл. 2.

При анализе плотности и распределения иммунного инфильтрата (рис. 1) в узловой меланоме кожи на светоптическом уровне выраженный лимфоидный инфильтрат (III степень) определялся в 10 % случаев (рис. 2).

В большинстве препаратов (55 %) обнаруживался умеренный инфильтрат (рис. 3), в 30 % – очаговый (I степень) (рис. 4). В 5 % случаев лимфоидный инфильтрат в опухоли отсутствовал (0 степень) (рис. 5).

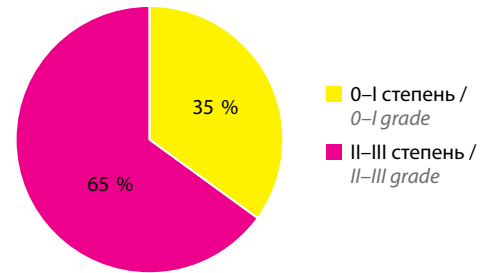


Рис. 1. Степени иммунного инфильтрата в исследованных образцах меланомы кожи в соответствии со шкалой Австралийского института меланомы (2012)

Fig. 1. The grade of immune infiltrate in the explored skin melanomas according to the scale of the Australian Melanoma Institute (2012)

Осуществлена попытка найти ассоциацию толщины опухоли с выраженностью лимфоидной инфильтрации (см. рис. 2). Несмотря на то, что в тонких меланоммах была

Таблица 2. Характеристика контрольных образцов и результаты экспрессии маркеров в них

Table 2. Characteristics of control samples and the results of marker expression

| Образец Sample | Инвазия по Бреслоу, мм Invasion by Breslow, mm | Изъязвление Ulceration | Степень опухолевой инфильтрации лимфоцитами Degree of tumor infiltration by lymphocytes | CD3 | CD4 | CD8 | CD163 | BCL6 | SOX10 |
|-------------------|---|---------------------------|--|-----|-----|-----|-------|------|-------|
| 1 | 1,0 | – | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | - | + |
| 2 | 5,0 | + | II | 3 | 1 | 3 | 3 | + | + |
| 3 | 7,0 | + | I | 1 | 1 | 1 | 2 | + | + |
| 4 | 5,0 | + | I | 1 | 1 | 1 | 2 | + | + |
| 5 | 2,0 | – | II | 2 | 2 | 2 | 3 | + | + |
| 6 | 7,5 | + | III | 3 | 2 | 3 | 3 | + | + |
| 7 | 13,0 | + | II | 2 | 2 | 2 | 2 | + | + |
| 8 | 4,0 | + | II | 2 | 2 | 2 | 1 | + | + |
| 9 | 1,2 | – | I | 1 | 1 | 1 | 1 | + | + |
| 10 | 4,0 | + | II | 2 | 2 | 2 | 2 | + | + |
| 11 | 4,6 | + | III | 3 | 3 | 3 | 3 | + | + |
| 12 | 4,0 | + | II | 2 | 2 | 2 | 3 | + | + |
| 13 | 6,0 | + | I | 2 | 2 | 2 | 2 | + | + |
| 14 | 4,3 | + | II | 2 | 2 | 2 | 2 | + | + |
| 15 | 11,0 | + | I | 1 | 1 | 1 | 1 | + | + |
| 16 | 1,8 | + | II | 2 | 2 | 2 | 1 | + | + |
| 17 | 4,7 | + | II | 2 | 2 | 2 | 2 | + | + |
| 18 | 11,0 | + | I | 1 | 1 | 1 | 1 | + | + |
| 19 | 0,6 | – | II | 2 | 2 | 2 | 1 | + | + |
| 20 | 3,7 | + | II | 2 | 2 | 2 | 3 | + | + |

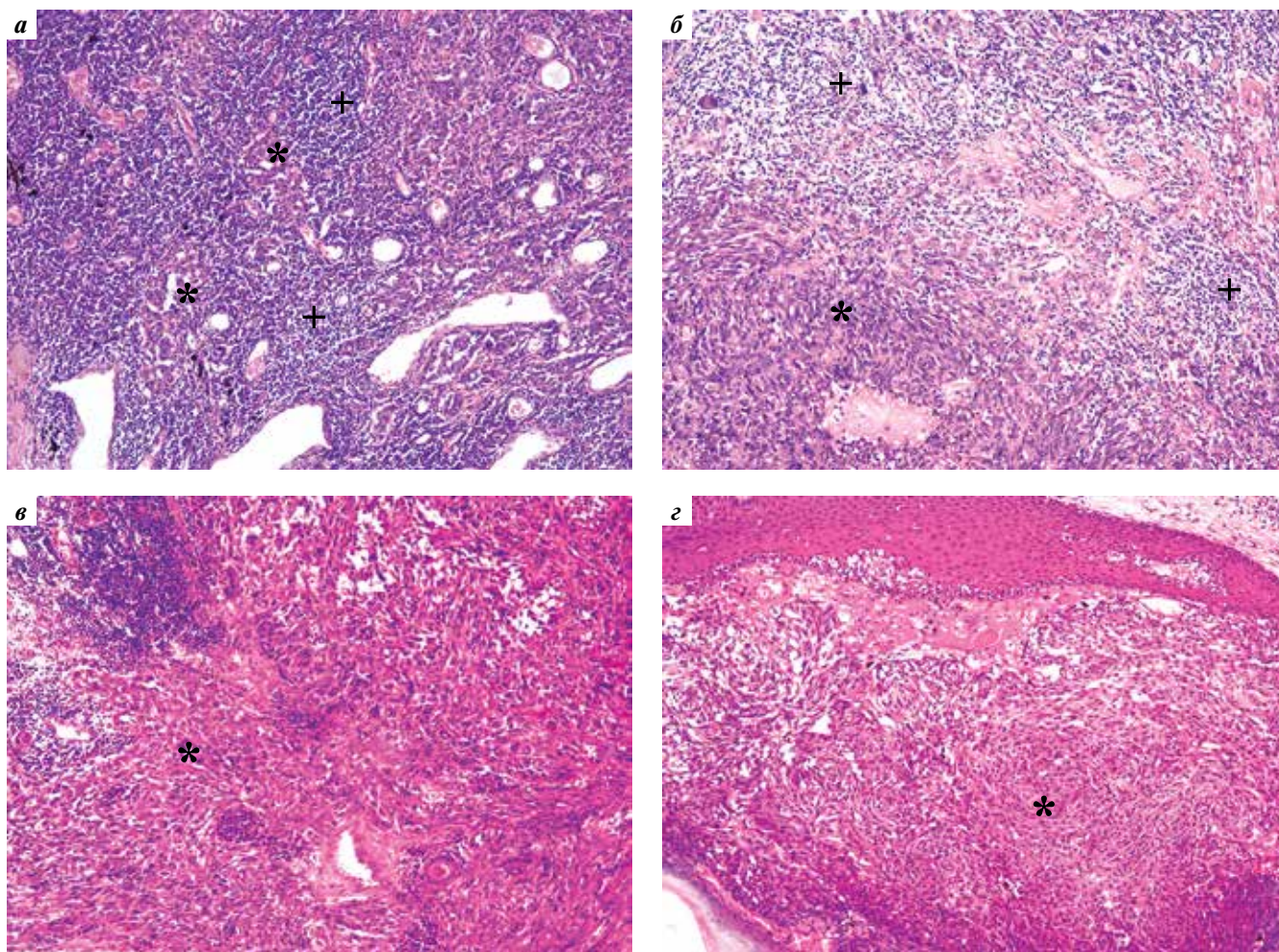


Рис. 2. Гистологическое исследование узловой меланомы кожи: а – гнезда эпителиоидных опухолевых клеток (*) разделены плотным диффузным лимфоидным инфильтратом (+) (III степень инфильтрации, выраженная), с большим количеством сосудов капиллярного типа; б – солидная эпителиоидноклеточная опухоль (*) с очагами умеренно выраженного относительно рыхлого лимфоидного инфильтрата (+) (II степень инфильтрации, умеренная); в – солидная эпителиоидноклеточная опухоль (*) с очаговым лимфоидным инфильтратом (+) (I степень инфильтрации, слабая); г – эпителиоидноклеточная опухоль (*) без лимфоидной инфильтрации стромы (0 степень инфильтрации, инфильтрация отсутствует). Окраска гематоксилином и эозином. $\times 200$

Fig. 2. Histological examination of nodular skin melanoma: а – nests of epithelioid tumor cells (*) are separated by a dense diffuse lymphoid infiltrate (+) (degree III of infiltration, marked), with a many capillary-type vessels; б – solid epithelioid cell tumor (*) with foci of moderately expressed relatively loose lymphoid infiltrate (+) (degree II of infiltration, moderate); в – solid epithelioid cell tumor (*) with focal lymphoid infiltrate (+) (degree II of infiltration, mild); г – subepithelial pigment epithelioid cell tumor (*) without lymphoid infiltration of the stroma (0, absent). Hematoxylin and eosin staining. $\times 200$

отмечена небольшая корреляционная связь между данными параметрами, при толщине опухоли >4 мм группа этих злокачественных новообразований оказалась гетерогенной, с преимущественной низкой инфильтрацией лимфоцитами.

Также не отмечено корреляции между выраженностью лимфоидной инфильтрации и изъязвлением. Сначала можно подумать, что это отрицательный результат и он не дает никакой интересной закономерности. Однако перспектива нашего исследования – поиск независимых факторов прогноза, которые смогут предсказать поведение опухоли в тех случаях, когда стандартные патоморфологические факторы прогноза будут малоинформативны.

При более детальном изучении было отмечено, что во всех препаратах с лимфоидной инфильтрацией III степени и в 50 % случаев лимфоидной инфильтрации II степени ТЛs определялись как интра-, так и перитуморально (см. рис. 4). Перитуморальный лимфоидный инфильтрат наблюдался в 50 % образцов с инфильтрацией II степени и во всех образцах с инфильтрацией I степени (см. рис. 4).

Результаты ИГХ-исследования, проведенного с целью изучения качественного состава иммунного инфильтрата в узловой меланоме кожи с инфильтрацией ТЛs I, II и III степеней, представлены на рис. 5.

Установлено, что при выраженной (II–III) степени лимфоидной инфильтрации в 15 % случаев

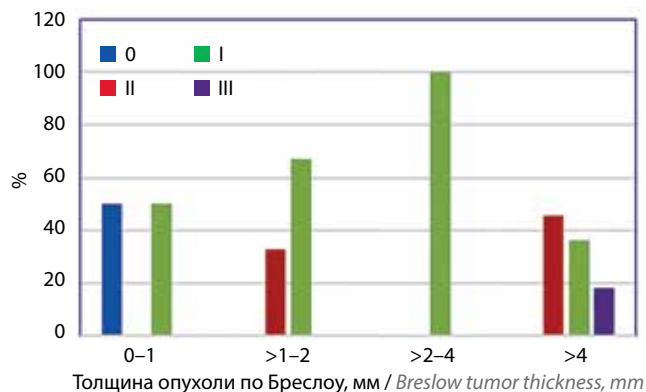


Рис. 3. Степень инфильтрации опухоли лимфоцитами в зависимости от ее толщины (по Бреслоу)

Fig. 3. The ratio of the level of lymphoid infiltration in the tumor and its thickness (according Breslow)

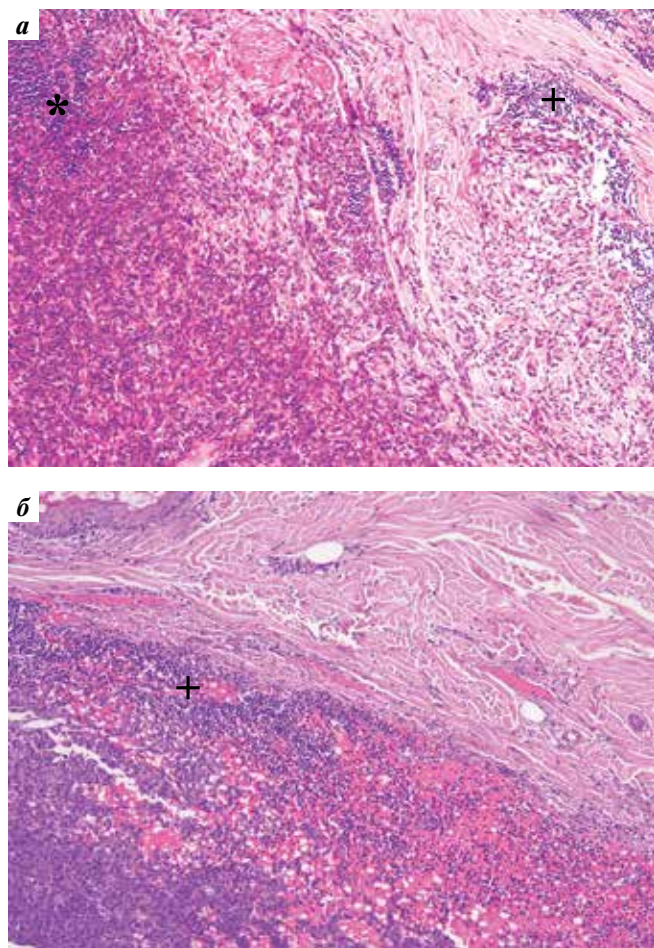


Рис. 4. Распределение иммунного инфильтрата в узловой меланоме кожи: а – опухоль с умеренно выраженным лимфоидным инфильтратом, определяющимся как интра- (*), так и перитуморально (+); б – опухоль с умеренно выраженным перитуморальным лимфоидным инфильтратом (+) с кровоизлиянием. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 200$

Fig. 4. Histological examination of nodular melanoma of the skin: а – a tumor with a moderately pronounced lymphoid infiltrate, which is determined both intra- (*) and peritumorally (+); б – tumor with moderate peritumoral lymphoid infiltrate (+) with hemorrhage. Hematoxylin and eosin staining. $\times 200$

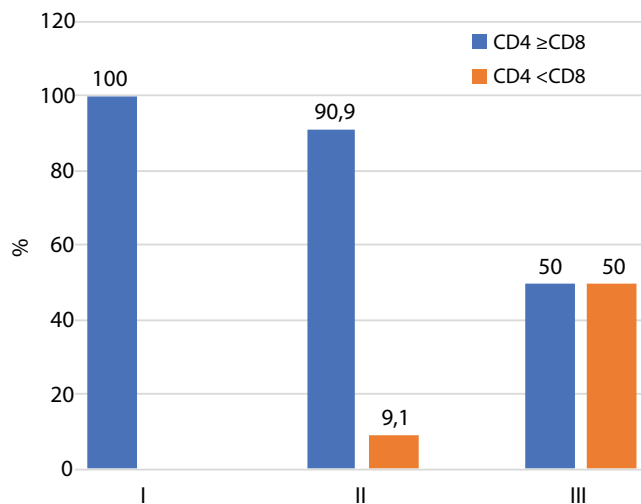


Рис. 5. Соотношение $CD4^+$ - и $CD8^+$ -Т-лимфоцитов в лимфоидном инфильтрате при инфильтрации I, II и III степеней в исследованных образцах меланомы кожи

Fig. 5. The ratio of $CD4^+$ and $CD8^+$ T-lymphocytes in the lymphoid infiltrate for the grade I, II and III in the studied skin melanomas

$CD8^+$ -положительные цитотоксические Т-лимфоциты преобладали над $CD4^+$ -Т-хелперами (рис. 6). Интересно, что во всех этих случаях отмечалась выраженная экспрессия M2-макрофагов. В 100 % образцов с лимфоидной инфильтрацией I степени $CD4^+$ -хелперы преобладали над $CD8^+$ -цитотоксическими лимфоцитами (рис. 7). И во всех случаях экспрессия $CD3^+$ -лимфоцитов была той же интенсивности, что и $CD8^+$ -лимфоцитов.

Вопрос о роли и значении разных популяций Т-лимфоцитов в иммунном инфильтрате при меланоме остается дискуссионным. Однако многочисленные исследования придают большее прогностическое и предиктивное значение $CD8^+$ -Т-лимфоцитам, оказывающим прямое цитотоксическое действие путем экзоцитоза перфорина и гранзима в опухолевые клетки, а также за счет продукции фактора некроза опухоли и интерферона γ [5]. По данным ряда исследователей, $CD4^+$ -Т-хелперы также проявляют противоопухолевое действие за счет выработки интерферона γ , оказывая регуляторное влияние на $CD8^+$ -Т-лимфоциты и макрофаги [5]. Однако некоторые авторы не подтверждают их благоприятную роль в прогнозе заболевания [6]. Вероятно, это связано с тем, что $CD4^+$ -Т-лимфоциты могут включать в себя субпопуляцию Т-регуляторных $Foxp3^+$ -лимфоцитов, которые, по данным многих исследований, снижают показатели общей и безрецидивной выживаемости [7–9].

Во всех случаях лимфоидный инфильтрат имел примесь VCL6-положительных В- и Т-лимфоцитов, что противоречит исследованию, где данный маркер экспрессировался лишь в 8 % случаев меланомы кожи с вертикальными формами [3]. Экспрессия VCL6 не наблюдалась лишь в 1 тонкой меланоме с толщиной

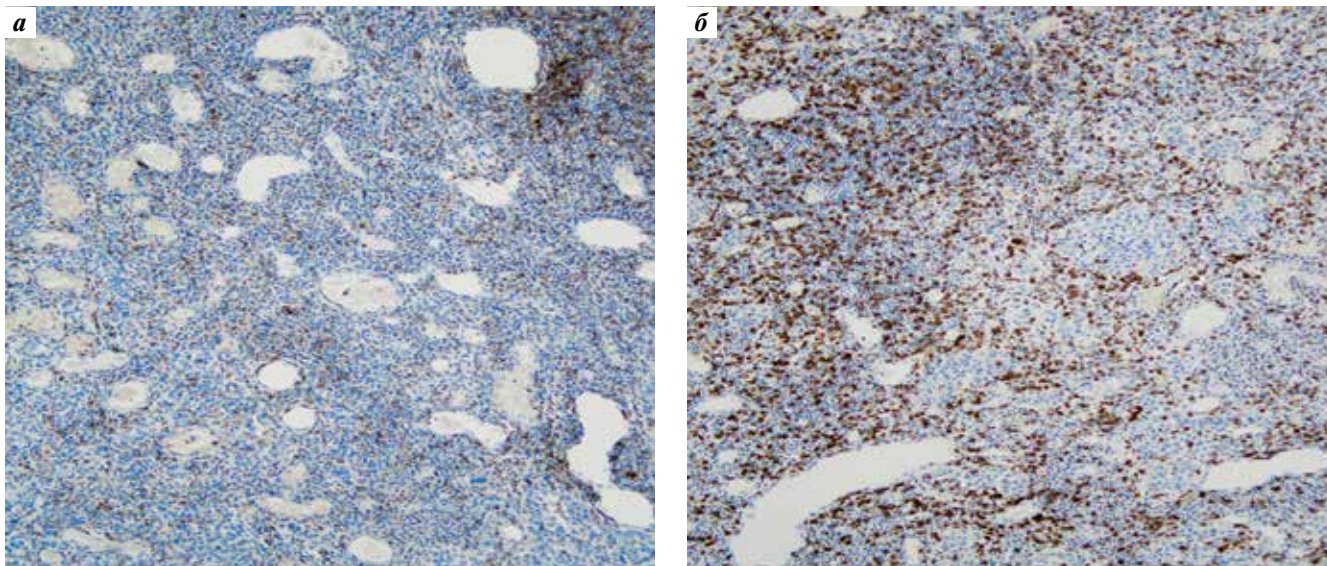


Рис. 6. Иммуногистохимическое исследование иммунного инфильтрата в узловой меланоме кожи с антителами CD4 (а) и CD8 (б): опухоль с выраженным диффузным лимфоидным инфильтратом характеризуется преобладанием CD8-положительных цитотоксических Т-лимфоцитов над CD4-положительными хелперами. $\times 200$

Fig. 6. Immunohistochemical study of the immune infiltrate in nodular skin melanoma with CD4 (a) and CD8 (b) antibodies: a tumor with a pronounced diffuse lymphoid infiltrate is characterized by a dominance of CD8-positive cytotoxic T-lymphocytes over CD4-positive helpers. $\times 200$

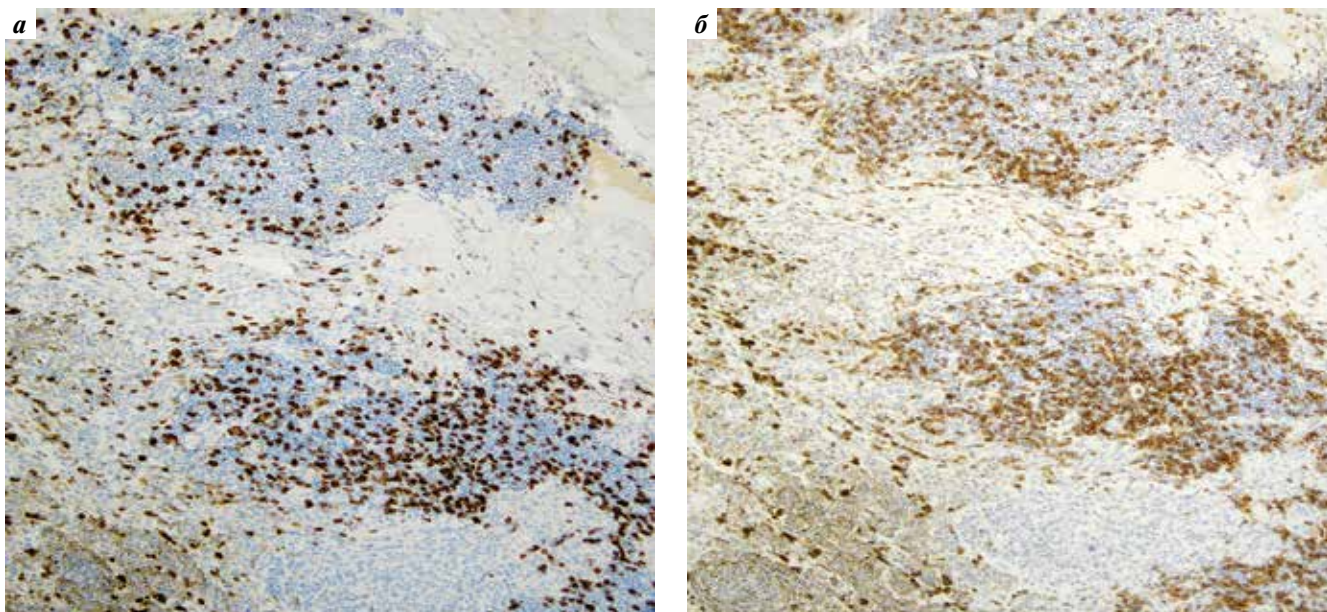


Рис. 7. Иммуногистохимическое исследование иммунного инфильтрата в узловой меланоме кожи с антителами CD4 (а) и CD8 (б): опухоль с очаговым умеренным лимфоидным инфильтратом характеризуется преобладанием CD4-положительных хелперов над CD8-положительными цитотоксическими Т-лимфоцитами. $\times 200$

Fig. 7. Immunohistochemical study of the immune infiltrate in nodular melanoma of the skin with CD4 (a) and CD8 (b) antibodies: a tumor with focal moderate lymphoid infiltrate is characterized by a dominance of CD4-positive helpers over CD8-positive cytotoxic T-lymphocytes. $\times 200$

опухоли по Бреслоу 1 мм, в которой отсутствовала лимфоидная инфильтрация.

Помимо вышеперечисленного также была проведена оценка содержания в воспалительном инфильтрате узловых форм меланомы кожи CD163-положительных M2-макрофагов (рис. 8). Как известно, макрофаги

могут активироваться в разные фенотипы, самыми распространенными из которых являются M1- и M2-макрофаги. Макрофаги M1 участвуют в фагоцитозе и стимулируют воспаление, секретируя цитокины. Макрофаги M2, наоборот, отвечают за разрешение воспаления и регенерацию тканей. Однако именно эти макрофаги

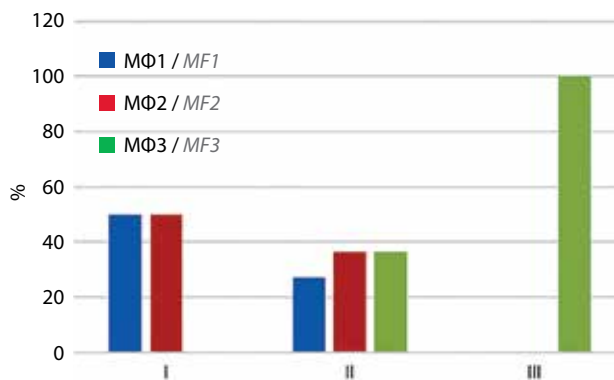


Рис. 8. Выраженность макрофагальной инфильтрации при различных степенях (I, II, III) лимфоидной инфильтрации в исследованных меланомах кожи: I – немногочисленные дискретные клетки; II – немногочисленные клетки, с формированием скоплений; III – многочисленные диффузные клетки. МФ – макрофаги

Fig. 8. The expressiveness of macrophage infiltration: I – a few discrete cells; II – a few cells with the formation of clusters; III – numerous diffuse cells with different grades (I, II, III) of immune infiltrate in the studied skin melanomas. MF – macrophages

в большинстве исследований показали себя как фактор неблагоприятного прогноза опухолей [2].

Мы выявили, что при выраженной лимфоидной инфильтрации (III степени) во всех исследованных случаях узловой меланомы определялись также многочисленные CD163-положительные M2-макрофаги (рис. 9, а). При лимфоидной инфильтрации II степени в 27,2 % образцах определялись немногочисленные дискретно расположенные макрофаги, в 36,4 % – немногочисленные, с формированием скоплений и в 36,4 % – многочисленные диффузно локализованные интра- и перитуморально (рис. 9, б).

При лимфоидной инфильтрации I степени в 50 % случаев узловой меланомы наблюдались немногочисленные, с формированием скоплений, дискретно расположенные CD163-положительные макрофаги. При этом выраженной диффузной макрофагальной инфильтрации в этой когорте выявлено не было (см. рис. 8).

Установлено, что на ранних стадиях опухолевого роста макрофаги играют мутагенную роль путем продукции свободных радикалов в меланоме кожи, а на более поздних стадиях оказывают иммуносупрессивное действие, привлекая регуляторные Т-лимфоциты, непосредственно ингибируя цитотоксические Т-лимфоциты и стимулируя опухолевый рост [10]. Возможно, такое их поведение связано с переактивацией макрофагов из M1 в M2, как было продемонстрировано в других исследованиях [2].

Обсуждение

Патоморфологическое исследование качественно состава иммунного инфильтрата при узловой меланоме кожи T1a–4b выявило, что в большинстве случаев она характеризовалась выраженной фокальной/умеренной мультифокальной или диффузной лимфоидной

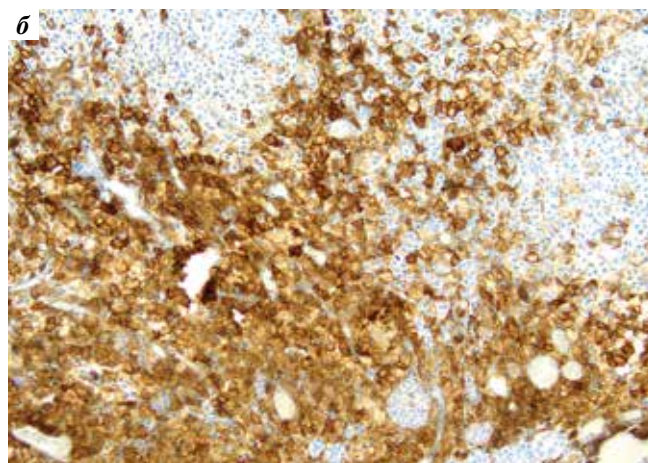
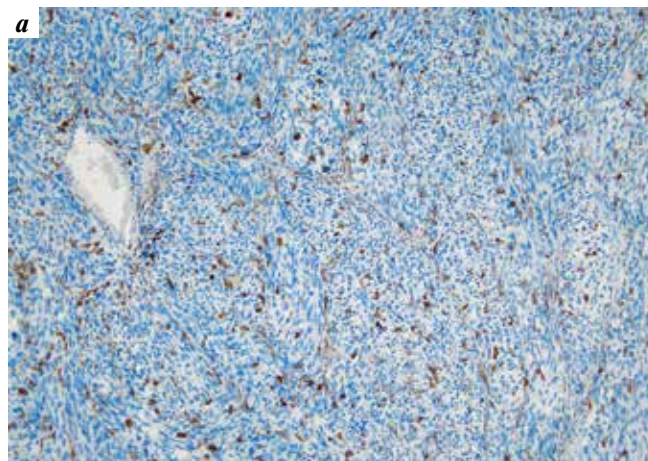


Рис. 9. Иммуногистохимическое исследование иммунного инфильтрата в узловой меланоме кожи с антителами CD163: а – определяется выраженная диффузная макрофагальная инфильтрация опухоли; б – определяются немногочисленные дискретно расположенные интра-туморальные макрофаги. ×200

Fig. 9. Immunohistochemical study of the immune infiltrate in nodular melanoma of the skin with CD163 antibodies: а – a dominance diffuse macrophage infiltration of the tumor is determined; б – a few discretely located intratumoral macrophages are detected. ×200

инфильтрацией (II–III степени в соответствии со шкалой Австралийского института меланомы). В 30 % случаев наблюдалась слабая/умеренная фокальная или слабая мультифокальная лимфоидная инфильтрация (I степени). В 5 % образцов иммунная реакция отсутствовала, при этом все данные случаи относились к стадии T2a. В ходе изучения соотношения CD4-положительных Т-хелперов и CD8-положительных цитотоксических Т-лимфоцитов выявлено, что увеличение доли последних связано с усилением выраженности иммунного инфильтрата. При лимфоидной инфильтрации I степени во всех случаях преобладают CD4-положительные клетки, при II – в 9,1 % случаев CD8-положительные клетки преобладают над CD4-положительными, при III – в 50 % случаев отмечается преобладание CD8-положительных Т-лимфоцитов, играющих большую роль

в подавлении опухолевого роста и являющихся положительными прогностическими и предиктивными (в отношении иммунотерапии) маркерами. Интересно, что выраженность макрофагальной инфильтрации – неблагоприятного прогностического фактора – прямо коррелирует со степенью лимфоидной инфильтрации, которая считается благоприятным прогностическим фактором: при I степени во всех случаях отсутствуют многочисленные диффузно расположенные макрофаги, при II – они встречаются в 36,4 % случаев, при III – во всех случаях.

Заключение

Таким образом, иммунный инфильтрат в узловой меланоме кожи – многокомпонентное динамическое микроокружение, в котором одни звенья играют противоопухолевую роль, а другие, возможно, прямо или косвенно усиливают опухолевый рост. Их качественное, количественное и, вероятно, топографическое соотношения в первичном очаге узловой меланомы кожи имеют значение в развитии опухолевого процесса, влияют на эффективность лекарственных препаратов, а также на прогноз заболевания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Hendry S., Salgado R., Gevaert T. et al. Assessing tumor infiltrating lymphocytes in solid tumors: a practical review for pathologists and proposal for a standardized method from the international immunoncology biomarkers working group: Part 2: TILs in melanoma, gastrointestinal tract carcinomas, non-small cell lung carcinoma and mesothelioma, endometrial and ovarian carcinomas, squamous cell carcinoma of the head and neck, genitourinary carcinomas, and primary brain tumors. *Adv Anat Pathol* 2017;24(6):311–35. DOI: 10.1097/PAP.000000000000161
2. Fallenia M., Savic F., Tosia D. et al. M1 and M2 macrophages' clinicopathological significance in cutaneous melanoma. *Melanoma Res* 2017;27(3):200–10. DOI: 10.1097/CMR.0000000000000352
3. Alonso S.R., Ortiz P., Pollán M. et al. Progression in cutaneous malignant melanoma is associated with distinct expression profiles. *Am J Pathol* 2004;164(1):193–203. DOI: 10.1016/s0002-9440(10)63110-0
4. Cronin J.C., Watkins-Chow D.E., Incao A. et al. SOX10 ablation arrests cell cycle, induces senescence, and suppresses melanomagenesis. *Cancer Res* 2013;73(18):5709–18. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-4620
5. Maibach F., Sadozai H., Morteza Seyed Jafari S. et al. Tumor-infiltrating lymphocytes and their prognostic value in cutaneous melanoma. *Front Immunol* 2020;11:2105. DOI: 10.3389/fimmu.2020.02105
6. Erdag G., Schaefer J.T., Smolkin M.E. et al. Immunotype and immunohistologic characteristics of tumorinfiltrating immune cells are associated with clinical outcome in metastatic melanoma. *Cancer Res* 2012;72(5):1070–80. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-3218
7. Донецкова А.Д., Литвина М.М., Смирнов Д.С. и др. Сравнение экспрессии изоформ молекулы FOXP3 регуляторными Т-клетками периферической крови при аллергических и лимфопролиферативных заболеваниях. *РМЖ. Медицинское обозрение* 2020;4(1):4–9. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-1-4-9
8. Redzovic A., Laskarin G., Dominovic M. et al. Mucins help to avoid alloreactivity at the maternal fetal interface. *Clin Dev Immunol* 2013;2013:542152. DOI: 10.1155/2013/542152
9. Plettenberg A., Ballaun C., Pammer J. et al. Human melanocytes and melanoma cell constitutively express the Bcl-2 proto-oncogene in situ and in cell culture. *Am J Pathol* 1995;146(3):651–9.
10. Salmi S., Siiskonen H., Sironen R. et al. The number and localization of CD68+ and CD163+ macrophages in different stages of cutaneous melanoma. *Melanoma Res* 2019;29(3):237–47. DOI: 10.1097/CMR.0000000000000522

Вклад авторов

К.С. Титов: идея, разработка дизайна исследования, написание текста статьи;

А.А. Маркин, Е.И. Шурыгина: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста статьи;

Н.С. Карнауков, Д.А. Зарьянов, Д.Н. Бубенко: разработка дизайна исследования, написание текста статьи.

Authors' contribution

K.S. Titov: idea, research design development, article writing;

A.A. Markin, E.I. Schurygina: research design development, review of publications on the topic of the article, analysis of the data obtained, article writing;

N.S. Karnaukhov, D.A. Zaryanov, D.N. Bubenko: research design development, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

К.С. Титов / K.S. Titov: <https://orcid.org/0000-0003-4460-9136>

А.А. Маркин / A.A. Markin: <https://orcid.org/0000-0002-9180-9264>

Е.И. Шурыгина / E.I. Schurygina: <https://orcid.org/0000-0002-0571-2803>

Н.С. Карнауков / N.S. Karnaukhov: <https://orcid.org/0000-0003-0889-2720>

Д.А. Зарьянов / D.A. Zaryanov: <https://orcid.org/0000-0002-3177-1495>

Д.Н. Бубенко / D.N. Bubenko: <https://orcid.org/0009-0000-5611-7943>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено при спонсорской поддержке ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы».

Funding. The study was sponsored by the A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow Healthcare Department.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике Московского клинического научного центра им. А.С.Логинова (протокол № 8 от 21.10.2020 г.).

Все пациенты подписали добровольное 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 the A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center (protocol No 8, 21.10.2020).

All patients signed an informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 03.03.2023. **Принята к публикации:** 26.03.2023.

Article submitted: 03.03.2023. **Accepted for publication:** 26.03.2023.

DOI: 10.17650/2222-1468-2023-13-1-75-80

 CC BY 4.0

Проблемы при оформлении онкологическими и паллиативными пациентами юридически значимых документов и пути их решения

П.Г. Габай¹⁻³, Б.Ш. Камолов^{2,4}

¹Коллегия адвокатов «Юстиниан»; Россия, 125252 Москва, ул. Алабяна, 13, корп. 1;

²Фонд поддержки противораковых организаций «Вместе против рака»; 125252 Москва, ул. Алабяна, 13, корп. 1;

³Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированной помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России»; Россия, 125371 Москва, Волоколамское шоссе, 91;

⁴Российское общество онкоурологов; Россия, 115114 Москва, ул. Летниковская, 10, стр. 2

Контакты: Полина Георгиевна Габай polina.gabay@kormed.ru

Введение. Онкологические и паллиативные пациенты проходят лечение, при котором возникают нежелательные явления, в том числе психические отклонения и когнитивные нарушения, что приводит к невозможности выразить свою волю в юридическом смысле. Это влияет на возможность оформления документов для распоряжения имуществом – завещаний, договоров дарения или купли-продажи, доверенностей.

Цель исследования – рассмотреть проблемы, которые возникают, когда онкологический или паллиативный пациент решает распорядиться своим имуществом, и предложить пути решения.

Материалы и методы. Проведен анализ действующих нормативных правовых актов РФ и судебной практики по вопросам распоряжения имуществом тяжелобольными пациентами. Рассмотрены клинические рекомендации по лечению хронической боли у онкологических и паллиативных пациентов, а также российские и зарубежные подходы к этой терапии.

Результаты. Правовые пути решения рассматриваемой проблемы представляются недостаточно эффективными. Снизить риски и облегчить процесс оформления документов по распоряжению имуществом тяжелобольным пациентам может помочь использование в лечении тафалгина. Данный препарат показан при хроническом болевом синдроме и в отличие от других препаратов не является опиоидным анальгетиком, не вызывает сильных побочных эффектов. Прием тафалгина помогает пациентам сохранить трезвость рассудка и избежать риска физического и психологического привыкания.

Заключение. Необходимо продолжать поиск новых терапевтических подходов к лечению хронической боли, учитывая потребности и особенности онкологических и паллиативных пациентов, чтобы они смогли сохранить полную дееспособность и имели возможность без юридических рисков распорядиться своим имуществом.

Ключевые слова: распоряжение имуществом, дееспособность, завещание, сделка, лечение хронической боли, тафалгин

Для цитирования: Габай П.Г., Камолов Б.Ш. Проблемы при оформлении онкологическими и паллиативными пациентами юридически значимых документов и пути их решения. Опухоли головы и шеи 2023;13(1):75–80. DOI: 10.17650/2222-1468-2023-13-1-75-80

Problems in preparation of legally binding documents for oncological and palliative patients and their solutions

P.G. Gabay¹⁻³, B.Sh. Kamolov^{2,4}

¹Bar Association “Justinian”; Bld. 1, 13 Alabyan St., Moscow 125252, Russia;

²Fund for Support of Anti-Cancer Organizations “Together Against Cancer”; Bld. 1, 13 Alabyan St., Moscow 125252, Russia;

³Academy of Postgraduate Education of Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Care and Medical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia; 91 Volokolamskoe Shosse; Moscow 125371, Russia;

⁴Russian Association of Oncological Urology; Bld. 2, 10 Letnikovskaya St., 115114 Moscow, Russia

Contacts: Polina Georgievna Gabay polina.gabay@kormed.ru

Introduction. Oncological and palliative patients undergo treatment causing adverse events including mental and cognitive disorders leading to their inability to express their wishes in the legal sense. This affects the possibility of preparation of documents on disposal of property: wills, donation or sale and purchase agreements, letters of authorization.

Aim. To consider problems arising when an oncological or palliative patient decides to dispose of their property and to suggest solutions to these problems.

Materials and methods. An analysis of the current normative legal acts and legal precedents in the Russian Federation in the context of property disposal by severely ill patients was performed. Clinical guidelines on treatment of chronic pain in oncological and palliative patients, as well as Russian and international approaches to this therapy were considered.

Results. Legal solutions for the considered problem appear to lack effectiveness. Use of tadalafil in treatment of severely ill patients can decrease risks and ease the process of preparation of documents on property disposal. This medication is indicated for chronic pain syndrome and unlike other pharmaceuticals is not an opioid analgesic and does not have severe side effects. Administration of tadalafil allows patients to retain mental clarity and avoid the risk of physical and psychological addiction.

Conclusion. It is necessary to continue the search for new therapeutic approaches to chronic pain treatment taking into account needs and special aspects of oncological and palliative patients which would allow them to preserve full legal competency and dispose of their property without legal risks.

Keywords: disposal of property, legal competency, will, deal, chronic pain treatment, tadalafil

For citation: Gabay P.G., Kamolov B. Sh. Problems in preparation of legally binding documents for oncological and palliative patients and their solutions. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2023;13(1):75–80. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2023-13-1-75-80

Введение

Тяжелая болезнь заставляет пациентов задуматься о юридической стороне жизни, например, решить имущественные вопросы: составить завещание, оформить договор купли-продажи или дарения или вовсе передать вопросы распоряжения имуществом по доверенности другому лицу. Однако чем позже тяжелобольной пациент начнет заниматься этим, тем с большим количеством юридических сложностей он может столкнуться.

Так, ряд юридических документов, с помощью которых можно решить судьбу имущества, требуют нотариального удостоверения. При этом нотариусы опасаются оформлять документы тяжелобольным пациентам. Главное требование нотариусов — человек должен быть в состоянии выразить свою волю. Если тяжелобольному пациенту удастся оформить документ с помощью нотариуса или без нее, в дальнейшем это может привести к тому, что такие документы оспорят в суде родственники. Если суд установит, что человек не осознавал своих действий и не мог выразить свою волю, то признает сделку недействительной согласно ст. 177 Гражданского кодекса РФ.

Причина, которая вызывает данные юридические проблемы, — прием пациентами опиоидных анальгетиков. Причем классическим лечением хронического болевого синдрома (ХБС) у паллиативных и онкологических больных являются именно наркотические препараты. Выход из такой ситуации — использование в лечении ХБС препарата тафалгин. В отличие от опиоидных анальгетиков он не вызывает сильных побоч-

ных эффектов, и человек в состоянии оформить юридические документы.

Цель исследования — рассмотреть проблемы, которые возникают, когда онкологический или паллиативный пациент решает распорядиться своим имуществом, и предложить пути их решения.

Материалы и методы

В основу исследования легло действующее законодательство РФ, касающееся вопросов распоряжения имуществом и оформления соответствующих сделок. В данной работе рассмотрены следующие варианты распоряжения имуществом: завещание, договоры дарения и купли-продажи, доверенность.

Документ, который часто становится предметом споров и разногласий, — это завещание, а если он оформляется тяжелобольным человеком, то причин для его оспаривания становится еще больше. Завещание должно быть составлено в письменной форме и удостоверено нотариусом (п. 1 ст. 1124 Гражданского кодекса РФ). При удостоверении этого документа нотариус должен проверить дееспособность гражданина, т. е. его способность понимать значение своих действий и руководить ими (ст. 43 «Основ законодательства РФ о нотариате» от 11.02.1993 № 4462-1). Если у нотариуса есть сомнения в адекватности человека, ясности его сознания и воли, то он не возьмется удостоверить завещание. На практике нотариусы опасаются попасть в такую ситуацию и отказываются удостоверить завещания людей, которые принимают наркотические и психотропные

средства в целях обезболивания. К тому же Федеральная нотариальная палата давала разъяснения: не удостоверяют завещания людей, которые не признаны недееспособными, но вследствие болезни или наркотического опьянения не способны понимать значение своих действий или руководить ими [1].

Случаи, когда вместо нотариуса удостоверить завещание может другое лицо, перечислены в п. 7 ст. 1125, ст. 1127 и п. 2 ст. 1128 Гражданского кодекса РФ. Например, к нотариально удостоверенным приравниваются завещания пациентов, находящихся на лечении в медицинских организациях в стационарных условиях, удостоверенные главными врачами, их заместителями по медицинской части и дежурными врачами. Такие завещания должны быть подписаны завещателем в присутствии, например, главного врача и свидетеля, которые также подписывают этот документ (п. 3 ст. 1127 Гражданского кодекса РФ). Несмотря на то, что закон предоставляет такую возможность, главные врачи не стремятся ею пользоваться, поскольку боятся брать на себя ответственность. Поэтому эта возможность является, скорее, формальной. В реальности завещания удостоверяются нотариусами. В любом случае при подписании завещания без нотариуса также потребуется установить факт способности пациента понимать значение своих действий и руководить ими, и только после этого можно оформить документ.

Если пациент не может по физическому состоянию самостоятельно подписать завещание, например, из-за тяжелой болезни, физических недостатков или неграмотности, это может сделать другое лицо в отсутствие нотариуса — рукоприкладчик. Тогда в завещании должны быть указаны причины, по которым завещатель не смог подписать документ собственноручно, фамилия, имя и отчество рукоприкладчика, его место регистрации и паспортные данные. В такой ситуации есть риск, что завещание признают недействительным в суде, — на это указывает судебная практика (например, если будет установлено, что завещатель вопреки мнению нотариуса имел возможность подписать документ самостоятельно). Таким образом наличие физических недостатков, болезни, неграмотности и других причин, мешающих человеку самому подписать завещание, должно быть не только очевидным, но и бесспорным. Если доказательств бесспорности нет, судами ситуация трактуется как несоблюдение норм применения института рукоприкладчика, и завещание признается недействительным (апелляционное определение Московского городского суда от 23.12.2015 № 33—14355/2015, кассационное определение суда Еврейской автономной области от 12.02.2010 № 33—71/2010).

Таким образом, пациент, долгое время принимающий опиоидные анальгетики, фактически лишен возможности оформить завещание. Если даже ему удастся договориться с нотариусом или главным врачом

и составить такой документ, то в будущем он может быть оспорен в суде.

Следующий вариант распоряжения имуществом — оформление договоров дарения и купли-продажи, которые тоже имеют свои особенности. Например, договоры дарения и купли-продажи недвижимости оформляются без участия нотариуса, но их необходимо зарегистрировать в Росреестре, что затруднительно для пациентов, которые находятся в тяжелом состоянии. В этом случае можно оформить доверенность и передать другому человеку полномочия решать имущественные вопросы. Однако она в ряде случаев должна быть удостоверена нотариально (п. 1 ст. 185.1 Гражданского кодекса РФ). Например, нотариальная доверенность необходима для совершения сделки по отчуждению доли в праве общей собственности на недвижимое имущество (п. 1.1 ст. 42 Федерального закона от 13.07.2015 № 218-ФЗ «О государственной регистрации недвижимости»). Таким образом, в данном случае с доверенностью возникают такие же проблемы и риски, как и с завещанием, и получается замкнутый круг.

На практике сделки, подписанные тяжелобольными пациентами, нередко оспариваются в судебном порядке. Чаще всего основанием для этого является ст. 177 Гражданского кодекса РФ — недействительность сделки, совершенная гражданином, хотя и дееспособным, но находившимся в момент ее совершения в состоянии, когда он не способен понимать значение своих действий или руководить ими. Судебная практика также указывает, что часто оспаривают завещания по причине того, что завещатель перед смертью принимал наркотические лекарственные препараты (определения Судебной коллегии по гражданским делам Второго кассационного суда общей юрисдикции от 23.03.2021 № 8Г-3012/2021 и Московского городского суда от 18.06.2018 № 4Г-6899/2018). Даже само по себе состояние пациента может стать причиной признания его воли недействительной (апелляционное определение Московского областного суда от 20.07.2016 по делу № 33—15955/2016), а ситуация с приемом наркотических лекарственных препаратов несет в себе еще большие риски.

Хронический болевой синдром у паллиативных и онкологических пациентов согласно классическому подходу, используемому в нашей стране, купируется при помощи сильных опиоидных анальгетиков. Именно применение этих препаратов создает ряд проблем для больного, в том числе юридических. Обычно препаратом выбора для купирования умеренной или сильной боли в подобных случаях является морфин [2]. Одними из самых нежелательных и обременительных для пациента и его семьи осложнений такого лечения являются развитие опиоид-ассоциированных психических и когнитивных нарушений, спутанность и «нетрезвость» сознания [3], которые не только осложняют

прощание с близкими, но и провоцируют невозможность выразить свою волю при принятии юридически значимых решений, например, при составлении завещания на заключительном этапе жизни.

Проблема применения сильных опиоидных анальгетиков при лечении ХБС связана еще и с тем, что большое количество средств, выделенных государством на препараты для купирования тяжелых симптомов и обезболивания, идет на приобретение обезболивающих средств с перевесом в сторону наркотических препаратов [4]. Косвенно эту информацию подтверждают некоторые документы Минздрава России. Например, письмо Минздрава России от 20.09.2022 № 25–4/9317 полностью посвящено вопросам назначения и оформления наркотических и психотропных лекарственных средств.

Результаты

Одним из вариантов решения проблемы оформления документов по распоряжению имуществом тяжелобольным пациентом, получающим лечение с применением опиоидных анальгетиков, могло бы стать проведение психиатрического освидетельствования. С 1 марта 2023 г. действует «Порядок проведения медицинского психиатрического освидетельствования», утвержденный приказом Минздрава России от 30.06.2022 № 451н. Психиатрическое освидетельствование проводится врачом или комиссией психиатров. По его окончании выдается заключение, в котором указываются, помимо прочего, описание жалоб, данные анамнеза и психопатологического исследования, заключение о состоянии психического здоровья больного и медицинские рекомендации. Психиатрическое освидетельствование имеет нюансы. Для его проведения требуется информированное добровольное согласие пациента. Если человек не захочет его дать, освидетельствование не будет проведено. Кроме того, сведений только о наличии психического расстройства недостаточно, поскольку есть ряд нарушений, при которых больной может адекватно воспринимать окружающую реальность. В случае же оформления завещания требуется однозначная оценка психиатром способности пациента понимать значение своих действий и руководить ими.

Еще одним вариантом решения проблемы является поиск новых терапевтических подходов к лечению ХБС, учитывающих потребности и особенности онкологических пациентов. Лекарственные препараты должны эффективно контролировать боль у тяжелобольных людей, не вызывать зависимости и минимально ассоциироваться с нежелательными явлениями, характерными для сильных опиоидов, т.е. быть сопоставимой и безопасной альтернативой опиоидных анальгетиков.

Одним из самых перспективных направлений в данной области сейчас считается разработка обезболивающих пептидных препаратов с выраженным

антиноцицептивным действием. Это уникальные фармацевтические соединения, которые играют роль внутренних сигнальных молекул для многих физиологических функций, создавая возможность терапевтического вмешательства, имитирующего естественные регуляторные механизмы, в том числе антиноцицепцию [5]. Антиноцицептивный эффект таких соединений достигается путем селективного влияния на $\mu 1$ -рецепторы, обеспечивающего обезболивание с минимизацией проявления нежелательных явлений, характерных для морфина. Разработки в данном направлении ведутся отечественными фармакологами с 2004 г. Их выбор остановился на тетрапептиде, производном дерморфина, — тирозил-D-аргинил-фенилаланил-глицин амиде [6].

Такая инновационная молекула доступна в клинической практике как препарат тафалгин, который недавно зарегистрирован в России (регистрация в Государственном реестре лекарственных средств 19.07.2022) и не имеет зарубежных аналогов [7]. Это лекарственное средство является высокоспецифичным агонистом $\mu 1$ -опиоидных рецепторов и практически не взаимодействует с $\mu 2$ -подтипом рецепторов, вызывающих такие нежелательные явления, как эйфория, угнетение дыхания, миоз, ослабление перистальтики желудочно-кишечного тракта и другие, характерные для опиоидных препаратов.

Исследования показали, что тафалгин имеет не меньшую эффективность и значительно лучший профиль безопасности по сравнению с морфином и его использование дает возможность повышения безопасности терапии у больных, ранее получавших морфин [8]. Тафалгин может применяться для лечения умеренной и сильной боли, в том числе при онкологических заболеваниях, у пациентов с ожидаемой большой продолжительностью жизни. Этот препарат показан, когда необходимо сохранить трезвость рассудка, избежать риска физического и психологического привыкания, воздействия на трансформацию химиотерапевтических препаратов в печени и почках, а также при неэффективности или достижении максимальных режимов дозирования нестероидных противовоспалительных препаратов, трамадола и тапентадола.

В 2023 г. были приняты новые клинические рекомендации по лечению ХБС у взрослых пациентов, нуждающихся в паллиативной помощи. Тафалгин не попал в данные рекомендации, поскольку прошел регистрацию летом 2023 г., т.е. в период, когда работа над ними уже была завершена. Обновление клинических рекомендаций по закону происходит не реже чем через 3 года и не чаще чем через 6 мес после их утверждения. Поэтому на данный момент решение о назначении тафалгина паллиативным пациентам должно приниматься врачебной комиссией.

Что касается онкологических больных, то пока нет отдельных клинических рекомендаций по купированию

ХБС [9]. Назначение им тафалгина представляется возможным по решению лечащего врача, без участия врачебной комиссии, поскольку в данной ситуации следует говорить не о том, что препарат не включили в рекомендации, а о том, что пока клинические рекомендации отсутствуют вовсе (ч. 15 ст. 37 Федерального закона от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»).

Заключение

На практике существуют сложности оформления юридически значимых документов по распоряжению имуществом тяжелобольными пациентами. В связи с лечением, включающим наркотические обезболивающие препараты, у таких больных возникают нежелательные явления, в том числе психические отклонения, когнитивные нарушения, что приводит к невозможности выразить свою волю в юридическом смысле. Вариантов решить проблему с правовой точки зрения мало, они недостаточно эффективны, юридические риски при их реализации высоки и приводят к судеб-

ным спорам (оспаривание документов по распоряжению имуществом).

Снизить такие риски и облегчить процесс оформления документов тяжелобольным пациентам помог бы поиск новых терапевтических подходов, учитывающих их потребности и особенности при лечении хронической боли. Исследования показали, что тафалгин имеет не меньшую эффективность и значительно лучший профиль безопасности по сравнению с морфином и его использование дает возможность повышения безопасности терапии у больных, ранее получавших морфин. Данный препарат отечественного производителя показан при лечении ХБС. В отличие от других препаратов тафалгин не является опиоидным анальгетиком, не вызывает сильных побочных эффектов, следовательно, помогает сохранить трезвость рассудка и избежать риска физического и психологического привыкания. Данный препарат не подлежит предметно-количественному учету, что упрощает порядок его выписки и получения. Паллиативным пациентам тафалгин назначается врачебной комиссией, а онкологическим больным — единоличным решением лечащего врача.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Порядок удостоверения завещания. Доступно по: <https://notariat.ru/sovety/statiy/nasledstvo-i-zaveshchaniia/nasledovanie-po-zaveshchaniiu/statya/poriadok-udostovereniia-zaveshchaniia/>. The procedure for verifying the will. (In Russ.). Available at: <https://notariat.ru/sovety/statiy/nasledstvo-i-zaveshchaniia/nasledovanie-po-zaveshchaniiu/statya/poriadok-udostovereniia-zaveshchaniia/>.
2. ESMO Patient Guide Series based on the ESMO Clinical Practice Guidelines. Available at: <https://www.esmo.org/content/download/211169/3738827/1/EN-Cancer-Pain-Management-Guide-for-Patients.pdf>.
3. Medlineplus. Morphine. Available at: <https://medlineplus.gov/druginfo/meds/a682133.html#side-effects>.
4. Паллиативная помощь в России: что было, что будет, чем сердце успокоится. Вместе против рака: информационно-аналитическое издание. Доступно по: <https://protiv-raka.ru/analytics/palliativnaya-pomoshh-v-rossii-chto-bylo-chto-budet-chem-serdcze-uspokoitsya/>. Palliative care in Russia: what has been, what will be, than the heart will calm down. Together against cancer: an informational and analytical publication. (In Russ.). Available at: <https://protiv-raka.ru/analytics/palliativnaya-pomoshh-v-rossii-chto-bylo-chto-budet-chem-serdcze-uspokoitsya/>.
5. Yaksh T.L., Wöller S.A., Ramachandran R., Sorkin L.S. The search for novel analgesics: targets and mechanisms. *F1000Prime Rep* 2015;7:56. DOI: 10.12703/P7-56
6. Абузарова Г.Р., Сарманаева Р.Р., Алексеева Г.С., Бражникова Ю.В. Клинический случай применения нового селективного $\mu 1$ -опиоидного анальгетика тафалгин при лечении хронической боли онкологического генеза. *Современная онкология* 2022;24(3):314–9.
7. Государственный реестр лекарственных средств. Доступно по: <https://grls.rosminzdrav.ru/default.aspx>. State Register of Medicines. (In Russ.). Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru/default.aspx>.
8. Косорук В.С., Абузарова Г.Р., Захарочкина Е.Р. и др. Тафалгин — отечественный инновационный тетрапептидный препарат для подкожного введения: обзор результатов клинических исследований I и II фаз. *Опухоли головы и шеи* 2022;12(2):89–107. DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-2-89-107. Kosorukov V.S., Abuzarova G.R., Zakharchkina E.R. et al. Tafalgin is a Russian innovative tetrapeptide pharmaceutical for subcutaneous injection: review of the results of phase I and II clinical trials. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2022;12(2):89–107. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-2-89-107
9. Вопрос о лечении хронического болевого синдрома у онкологических пациентов. Вместе против рака: информационно-аналитическое издание. Доступно по: <https://protiv-raka.ru/questions/lechenie-hbs-u-onkopacientov-slozhnye-voprosy-neprostyle-otvety/>. The question of the treatment of chronic pain syndrome in cancer patients. Together against cancer: an informational and analytical publication. (In Russ.). Available at: <https://protiv-raka.ru/questions/lechenie-hbs-u-onkopacientov-slozhnye-voprosy-neprostyle-otvety/>.

Вклад авторов

П.Г. Габай: разработка концепции исследования, обзор публикаций по теме статьи, сбор данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи;

Б.Ш. Камолов: редактирование, научное консультирование.

Authors' contribution

P.G. Gabay: development of the research concept, review of publications on the topic of the article, data collection for analysis, analysis of the data obtained, article writing ;

B.Sh. Kamolov: editing, scientific consulting.

ORCID авторов / ORCID of authors

П.Г. Габай / P.G. Gabay: <https://orcid.org/0000-0002-0388-1304>

Б.Ш. Камолов / B.Sh. Kamolov: <https://orcid.org/0000-0003-0010-6043>

Конфликт интересов. 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.

Статья поступила: 03.03.2023. **Принята к публикации:** 28.03.2023.

Article submitted: 03.03.2023. **Accepted for publication:** 28.03.2023.

DOI: 10.17650/2222-1468-2023-13-1-81-90



Возможности ультразвукового исследования в диагностике фолликулярных образований щитовидной железы

Д.Д. Долидзе^{1,2}, З.А. Багателья^{1,2}, А.Ю. Лукин^{1,2}, С.Д. Кованцев¹, Т.В. Шевякова¹, Н.В. Пичугина¹, Д.М. Скрипниченко¹, К.А. Мулаева²

¹ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 5;

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

Контакты: Сергей Дмитриевич Кованцев kovantsev.s.d@gmail.com

Рак щитовидной железы является наиболее часто встречаемым злокачественным новообразованием эндокринной системы. Диагностика данной патологии шагнула вперед благодаря введению в широкую практику тонкоигольной биопсии щитовидной железы с последующей оценкой цитологического материала по системе Bethesda. Одна категория этой классификации традиционно остается серой зоной диагностики. Выявление в цитологическом материале фолликулярной опухоли (категория IV по системе Bethesda) не позволяет достоверно классифицировать образование как доброкачественное или злокачественное и требует выполнения оперативного вмешательства. Традиционным информативным и широко применяемым методом диагностики образований щитовидной железы является ультразвуковое исследование. Однако чувствительность и специфичность этого метода варьируют в широком диапазоне. В представленном обзоре проведен анализ литературы, посвященной возможностям ультразвуковой диагностики в оценке злокачественного потенциала фолликулярных образований щитовидной железы.

Ключевые слова: фолликулярная опухоль, щитовидная железа, ультразвуковая диагностика, доплеровское картирование, эластография, контрастное усиление

Для цитирования: Долидзе Д.Д., Багателья З.А., Лукин А.Ю. и др. Возможности ультразвукового исследования в диагностике фолликулярных образований щитовидной железы. Опухоли головы и шеи 2023;13(1):81–90. DOI: 10.17650/2222-1468-2023-13-1-81-90

The possibilities of ultrasound imaging in the diagnosis of follicular neoplasia of the thyroid gland

D.D. Dolidze^{1,2}, Z.A. Bagatelia^{1,2}, A.Yu. Lukin^{1,2}, S.D. Covantsev¹, T.V. Shevyakova¹, N.V. Pichugina¹, D.M. Skripnichenko¹, K.A. Mulaeva²

¹S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; 2nd 5 Botkinskii proezd, Moscow 125284, Russia;

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

Contacts: Sergei Dmitrievich Covantsev kovantsev.s.d@gmail.com

Thyroid cancer is the most common cancer of the endocrine system. The diagnosis of thyroid cancer has taken a step forward due to the introduction of fine-needle biopsy of the thyroid gland with subsequent evaluation of cytological material using the Bethesda system. One category of this classification traditionally remains a gray area of diagnosis. The detection of a follicular tumor in the cytological material (category IV according to Bethesda) does not allow one to reliably classify the neoplasia as benign or malignant and requires surgical intervention. The traditional informative and widely used method for diagnosing thyroid tumors is ultrasound. However, the sensitivity and specificity of the method varies over a wide range. This review analyzes the literature on the possibilities of ultrasound diagnostics in assessing the malignant potential of follicular tumors of the thyroid gland.

Keywords: follicular tumor, thyroid gland, ultrasound diagnostics, Doppler imaging, elastography, contrast enhancement

For citation: Dolidze D.D., Bagatelia Z.A., Lukin A.Yu. et al. The possibilities of ultrasound imaging in the diagnosis of follicular neoplasia of the thyroid gland. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2023;13(1):81–90. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2023-13-1-81-90

Введение

Рак щитовидной железы (РЩЖ) является наиболее часто встречаемым злокачественным новообразованием эндокринной системы. Он составляет более 90 % от общего числа вновь диагностируемых случаев данной патологии в мире [1]. В 2020 г. РЩЖ был диагностирован у 586 202 человек; он являлся причиной смерти 43 646 человек [2]. Высокодифференцированными формами данной патологии является папиллярный и фолликулярный РЩЖ. Фолликулярный РЩЖ составляет 10–32 % от общего числа высокодифференцированных злокачественных новообразований щитовидной железы (ЩЖ) [3], а в эндемических зонах с низким содержанием йода – до 40 % [3].

Диагностика РЩЖ шагнула вперед благодаря введению в широкую практику тонкоигольной биопсии ЩЖ с последующей оценкой цитологического материала по системе Bethesda [4, 5]. Однако одна категория данной классификации традиционно остается серой зоной диагностики. Выявление в цитологическом материале фолликулярной опухоли (категория IV по системе Bethesda) не позволяет достоверно классифицировать образование как доброкачественное или злокачественное и требует выполнения оперативного вмешательства. В то же время в подавляющем большинстве случаев опухоль оказывается доброкачественной [6]. Таким образом, пациентам с выявленной опухолью категории IV по системе Bethesda выполняется гемитиреоидэктомия с целью верификации диагноза, что является неоправданным риском в данной ситуации.

Основная задача современной диагностики образований ЩЖ – избежать гипердиагностики у пациентов с доброкачественными образованиями, обеспечив при этом оптимальные сроки выявления и лечения злокачественных новообразований [7]. В случае фолликулярной карциномы наиболее важна оценка инвазии опухоли в капсулу и сосуды.

Традиционным информативным и широко применяемым методом диагностики образований ЩЖ является ультразвуковое исследование (УЗИ). Однако чувствительность и специфичность этого метода варьируют в широком диапазоне [8]. В настоящее время арсенал диагностики вышел за пределы классического УЗИ и включает в себя доплерографию, эластографию, а также УЗИ с контрастным усилением [9, 10]. Существенно шагнула вперед и детализация УЗ-картины за счет модернизации УЗ-аппаратов. Ультразвуковое исследование не только не потеряло актуальности в век компьютерной и магнитно-резонансной томографии, но и все еще играет ведущую роль в скри-

нинге, диагностике и наблюдении пациентов. В настоящее время проводятся исследования, посвященные определению ключевых критериев, которые помогут выявить злокачественный потенциал новообразования. Так, например, определение толщины и истончения капсулы опухоли с помощью современных аппаратов позволяет дифференцировать фолликулярную аденому от карциномы.

Таким образом, для пациентов с образованиями ЩЖ категории IV по системе Bethesda необходим пошаговый диагностический алгоритм, основанный на мультидисциплинарном подходе в рамках возможностей лечебно-диагностического учреждения. Использование широкого спектра диагностических позиций поможет оценить злокачественный потенциал новообразования и предоставить персонализированный подход для лечения этой группы пациентов. Введение в практику оптимального алгоритма поможет избежать неаргументированных оперативных вмешательств, осуществить своевременную диагностику фолликулярных карцином ЩЖ и повысить ее точность.

Методика выполнения стандартного ультразвукового исследования щитовидной железы

При стандартном УЗИ ЩЖ положение пациента – лежа на спине с отведенной назад головой, для чего под его шею помещается небольшой валик. Для исследования используют линейный датчик в режимах серой шкалы и цветового доплеровского картирования. При технических трудностях – анатомические или конституциональные особенности, такие как загрудинное расположение ЩЖ, тучный пациент и др. – в аналогичных режимах можно применять конвексный датчик с более низкой частотой. К последним технологическим достижениям, улучшающим качество визуализации, относят использование контрастных препаратов, 3D-УЗИ и эластографию. При движении датчика в различных плоскостях оцениваются размеры долей и перешейка ЩЖ (рис. 1).

При выявлении очаговых образований следует описать их по следующим параметрам: форма образования, четкость и ровность контуров, эхогенность, размеры, наличие включений (например, микрокальцинатов) или кистозного компонента, дорзальное усиление или ослабление эхосигнала, расположение сосудов и оценка кровотока. Помимо непосредственно ЩЖ при исследовании необходимо оценить состояние регионарных лимфатических узлов (ЛУ) (рис. 2) и околощитовидных желез при их доступной визуализации.

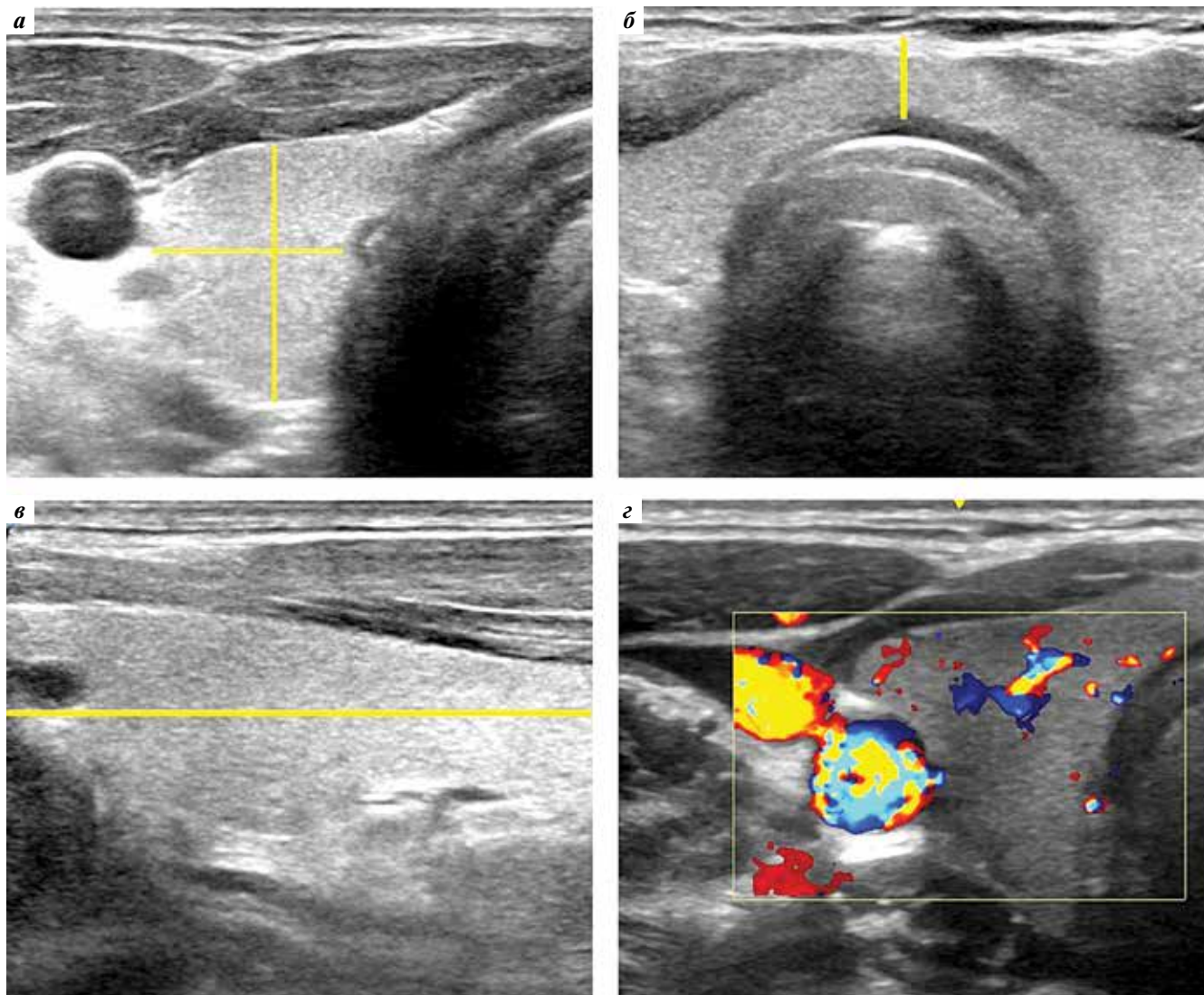


Рис. 1. Оценка ширины, толщины и длины щитовидной железы (ЩЖ): а – определение ширины и толщины (ЩЖ); б – визуализация перешейка; в – определение длины ЩЖ; г – оценка кровотока в ЩЖ в режиме доплеровского картирования

Fig. 1. Evaluation of the width, thickness and length of the thyroid: а – determination of thyroid width and thickness; б – isthmus visualization; в – determination of thyroid length; г – thyroid blood flow evaluation in Doppler flow mapping mode

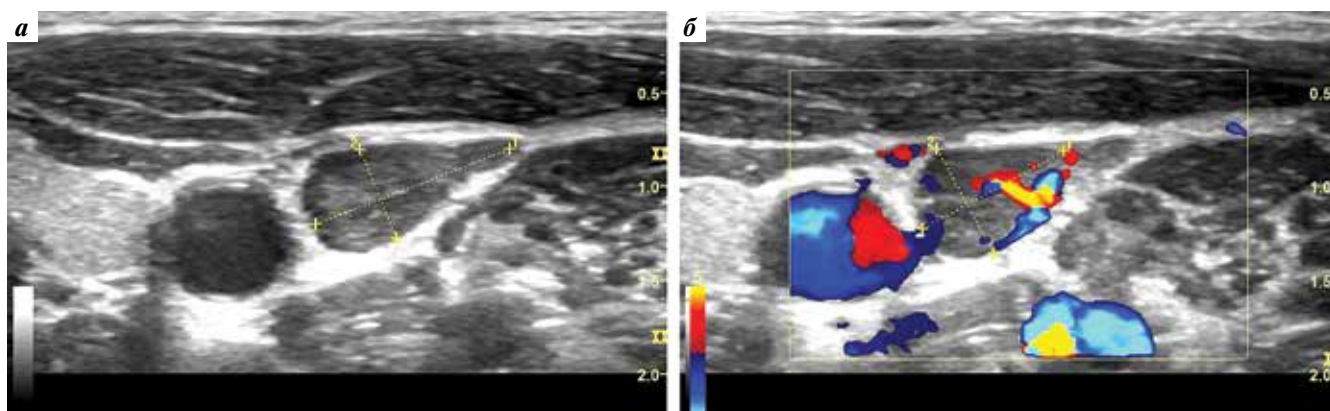


Рис. 2. Оценка увеличенных шейных лимфатических узлов (ЛУ): а – размеров ЛУ; б – оценка кровотока в ЛУ

Fig. 2. Evaluation of the enlarged lymph nodes (LNs): а – LN size; б – LN blood flow

Дифференциальная диагностика фолликулярных неоплазий с помощью ультразвукового исследования щитовидной железы

Доступность УЗИ как метода скрининга и диагностики заболеваний ЩЖ привела к повышению частоты выявления новообразований [11]. Однако возможности УЗИ для дифференциальной диагностики образований ЩЖ категории IV по системе Bethesda спорны. Некоторые исследователи не выявляют УЗ-различий между фолликулярными аденомами и карциномами [12, 13]. При этом стандартное исследование с оценкой по системе Thyroid Imaging Reporting and Data System (TI-RADS) не дает хороших результатов: правильный диагноз у пациентов с фолликулярными карциномами ЩЖ устанавливается только в 55,5 % случаев, тогда как у пациентов с папиллярным и медулярным РЩЖ – в 85,0 и 88,9 % случаев соответственно [14]. Многие исследователи подчеркивают необходимость разработки отдельных критериев оценки для фолликулярных образований ввиду низкой диагностической точности уже известных систем [15]. В настоящее время существуют различные варианты системы TI-RADS: American College of Radiology TI-RADS (ACR TI-RADS), Korean-TI-RADS (K-TI-RADS) и Chinese-TI-RADS (C-TI-RADS) и EU-TIRADS [16–19]. В целом эти системы сопоставимы по эффективности, но различаются по классификации узлов (табл. 1) [20].

Таблица 1. Частота встречаемости злокачественных новообразований щитовидной железы при различных вариантах системы Thyroid Imaging Reporting and Data System (TI-RADS), %

Table 1. Frequency of malignant thyroid tumors in different variants of Thyroid Imaging Reporting and Data System (TI-RADS), %

| Категория Category | Вариант системы TI-RADS TI-RADS system variant | | | |
|-----------------------|---|------------|----------------------------|-----------------------------|
| | American College of Radiology TI-RADS (ACR TI-RADS) | EU-TI-RADS | Korean-TI-RADS (K-TI-RADS) | Chinese-TI-RADS (C-TI-RADS) |
| 2 | 1,64 | 0,59 | 0,85 | 1,09 |
| 3 | 2,87 | 5,99 | 3,27 | 2,14 |
| 4 | 18,71 | 21,49 | 24,27 | – |
| 4A | – | – | – | 10,34 |
| 4B | – | – | – | 49,28 |
| 4C | – | – | – | 88,19 |
| 5 | 82,22 | 76,10 | 80,96 | 85,29 |

Корейская и китайская модификации системы TI-RADS появились с целью более эффективного

стратифицирования риска выявления злокачественных образований ЩЖ. Некоторые исследователи рассматривают гипоэхогенность как существенный риск злокачественности, однако небольшое количество наблюдений не позволяет экстраполировать данные в широкую практику [21, 22]. Последующие наблюдения выявили ряд других закономерностей: отсутствие ореола, большие размеры опухоли, гипоэхогенность, отсутствие кистозного компонента свидетельствуют о фолликулярной карциноме [23]. Суммарно эти данные и стали отправной точкой в постановке предоперационного диагноза на основании УЗ-картины. Таким образом были определены признаки фолликулярных карцином и аденом, которые выявляются при этих патологиях с разной частотой (табл. 2).

Множественный регрессионный анализ показал, что широкий прерывистый ореол (отношение шансов (ОШ) 11,48; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,37–96,56; $p = 0,025$), гипоэхогенность (ОШ 6,74; 95 % ДИ 1,05–43,30; $p = 0,044$), солидный компонент (ОШ 17,51; 95 % ДИ 1,78–172,53; $p = 0,014$), форма «виноградная гроздь» (ОШ 9,55; 95 % ДИ 1,44–63,46; $p = 0,02$), микро-/макрокальцификации (ОШ 9,36; 95 % ДИ

Таблица 2. Ультразвуковые признаки фолликулярных образований щитовидной железы

Table 2. Ultrasound signs of follicular lesions in the thyroid

| Признак Sign | Аденома Adenoma | Карцинома Carcinoma | Источник Source |
|---|--------------------|------------------------|--------------------|
| Эхогенность, % Echogenicity, % | | | |
| Гипоэхогенность Hypoechoogenicity | 28,3–50,0 | 67,9–82,0 | [9, 23] |
| Гиперэхогенность Hyperechoogenicity | 1,8 | 0,6 | [24] |
| Изоэхогенность Isoechoogenicity | 56,7 | 1,9 | [24] |
| Гомогенная эхогенность Homogenous echogenicity | 7,2–58,5 | 8,2–32,1 | [9] |
| Ореол, % Halo, % | | | |
| Отсутствие ореола Absence of halo | 26,4–64,0 | 25–42 | [9, 23] |
| Тонкий однородный ореол Thin non-homogenous halo | 51 | 17,9 | |
| Толстый неоднородный прерывистый ореол Thick irregular incomplete halo | 22,6 | 57,1 | |
| Прерывистый ореол Incomplete halo | 0 | 28,6 | |

Окончание табл. 1
The end of table 1

| Признак Sign | Аденома Adenoma | Карцинома Carcinoma | Источник Source |
|---|--------------------|------------------------|--------------------|
| Форма, % Shape, % | | | |
| Круглая/овальная форма Round/oval shape | 77,4 | 42,9 | [9, 24] |
| Неправильная форма Irregular shape | 0,8–22,6 | 2,2–57,1 | |
| «Виноградная гроздь» Bunch-of-grapes | 28,3 | 57,1 % | [9] |
| Структура, % Structure, % | | | |
| Солидное образование (кистозный компонент) (<5 % ткани) Solid lesion (cystic component) (<5 % of tissue) | 60,4–90,0 | 69,0–89,3 | [9, 23, 24] |
| Кистозное образование (кистозный компонент) (>5 % ткани) Cystic lesion (cystic component) (>5 % of tissue) | 12,9–39,6 | 1,7–10,7 | |
| Кальцификации, % Calcifications, % | | | |
| Отсутствие кальцификаций Absence of calcifications | 81,1–96,4 | 42,9–67,3 | [9, 24, 25] |
| Микро-/макрокальцификации Micro/macrocalcifications | 9,2–15,1 | 35,7–44,2 | |
| Полная кальцификация Full calcification | 3,8–3,9 | 4,2–21,4 | |
| Другие признаки, % Other signs, % | | | |
| Одиночное образование Solitary lesion | 13,2 | 28,6 | [9] |
| Узел-спутник Satellite nodule | 0 | 7,1 | |

1,25–70,15; $p = 0,03$), полная кальцификация (ОШ 17,45; 95 % ДИ 1,04–292,65; $p = 0,047$) являются факторами риска фолликулярной карциномы [9].

Таки образом, особое значение стоит уделять экзогенности, солидному компоненту и ореолу. Экзогенность образования выше у хорошо кровоснабжаемых структур. Для новообразований характерно богатое кровоснабжение, а наличие инвазии сосудов может создавать видимость гипоэхогенности – важный признак злока-

Микросателлитный узел / *Microsatellite nodule*

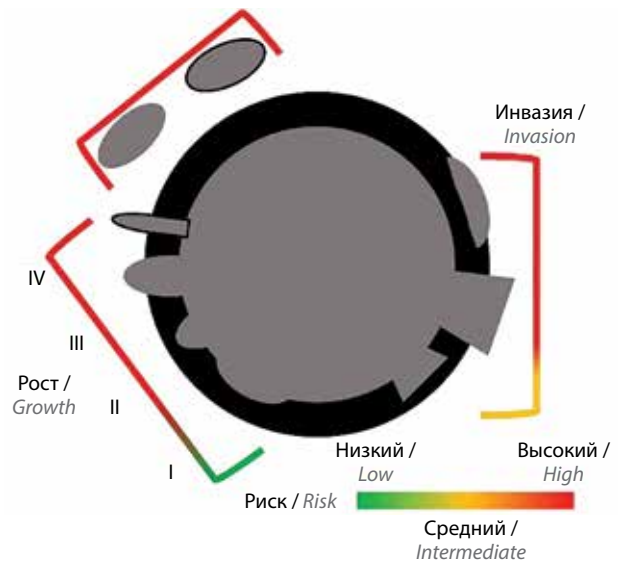


Рис. 3. Сонографические признаки для дифференциальной диагностики фолликулярной карциномы и аденомы щитовидной железы

Fig. 3. Sonographic signs for differential diagnosis of follicular carcinoma and adenoma of the thyroid

чественности [23, 26]. Ореол формируется за счет капсулы новообразования, которая в случае аденомы тонкая и прослеживается на протяжении всей опухоли. Инвазия в капсулу создает эффект прерывистого ореола [9]. Кистозный компонент при карциномах встречается редко [27, 28].

На основании наблюдений ряда авторов можно обратить внимание на ореол образования, являющийся показателем инвазии капсулы, а также на наличие микросателлитов, свидетельствующее о многоочаговом росте, и гипоэхогенность как признак инвазии в сосудистое русло (рис. 3).

Еще одной особенностью является многоузловой рост фолликулярной карциномы, который создает УЗ-признак «виноградная гроздь», или, по наблюдениям других авторов, «бугорок в узле» [9, 25].

Ультразвуковое исследование щитовидной железы в режиме доплеровского картирования

Для злокачественных новообразований характерны процессы неоангиогенеза и повышенного кровоснабжения, что послужило основанием для использования УЗИ в режиме доплеровского картирования. Ряд критериев злокачественности по оценке кровотока был предложен N. Fukunagi и соавт. (рис. 4).

По расположению окружающих образование сосудов авторы выделили 4 варианта (степени) кровоснабжения:

- I степень – отсутствие кровоснабжения внутри узла и по периферии;
- II степень – кровоснабжение по периферии образования;

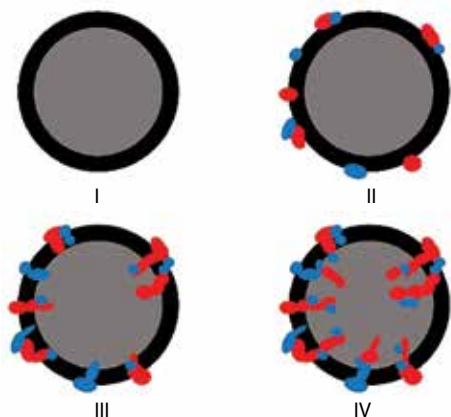


Рис. 4. Критерии злокачественности в зависимости от степени кровоснабжения узла щитовидной железы (по N. Fukunari и соавт.)

Fig. 4. Criteria of malignancy depending on blood supply level of the thyroid nodule (per N. Fukunari et al.)

- III степень – наличие кровотока, пенетрирующего образование (средний риск злокачественности);
- IV степень – множество пенетрирующих сосудов с высокой скоростью линейного кровотока и пульсаторным индексом $>1,0$ (высокий риск злокачественности) [29].

Сравнительная характеристика риска злокачественности при данных вариантах кровоснабжения представлена в табл. 3.

Таблица 3. Риск злокачественности в зависимости от типа кровоснабжения образования в щитовидной железе, %

Table 3. Malignancy risk depending on the type of thyroid lesion blood supply, %

| Гистологическое заключение Histological conclusion | Степень кровоснабжения узла Nodule blood supply grade | | | |
|---|--|------|------|------|
| | I | II | III | IV |
| Аденома Adenoma | 16,9 | 49,4 | 30,3 | 3,4 |
| Карцинома Carcinoma | 0 | 13,6 | 45,5 | 40,9 |

Согласно данным, представленным в табл. 3, аденомы (гормонально неактивные) исключительно редко имеют богатый кровоток (3,4 % случаев). При этом при карциномах никогда не наблюдалось отсутствия кровотока, а периферический кровоток имелся в незначительном количестве случаев (13,6 %). Если считать I–II степени кровотока как потенциально доброкачественные, а III–IV степени как потенциально злокачественные, то чувствительность метода составила 88,9 %, специфичность – 74,2 %, диагностическая точность – 81 % [29].

Альтернативно М.С. Frates и соавт. проанализировали кровоснабжение фолликулярных новообразований и выделили 5 типов кровотока (рис. 5) [30].

Кровоток фолликулярного новообразования классифицируется следующим образом: тип 0 – отсутствие видимого кровотока; тип I – минимальный внутренний кровоток без периферического кольца; тип II – наличие периферического кольца при минимальном внутреннем кровотоке или его отсутствии; тип III – наличие периферического кольца при небольшом или умеренном внутреннем кровотоке; тип IV – выраженный внутренний кровоток с периферическим кольцом или без него [30]. Сравнительная оценка риска злокачественности в зависимости от типа кровоснабжения представлена в табл. 4.

Авторы подчеркивают, что солидный гиперваскуляризированный узел почти в 42 % случаев бывает злокачественным, однако в 14 % случаев аналогичный узел может оказаться невааскуляризированным [30]. Таким образом, ряд исследователей предостерегают от использования степени кровоснабжения в качестве весомиго критерия злокачественности [23, 30]. Стоит отметить, что число наблюдений в работах М.С. Frates и соавт. (2003) и J.C. Sillery и соавт. (2010) меньше, чем у N. Fukunari и соавт. (2004), что может отразиться на полученных результатах. При меньшем количестве наблюдений выше вероятность статистической ошибки. Еще одним важным отличием является число карцином среди пациентов в представленных исследованиях (в исследовании М.С. Frates и соавт. выявлены 32 случая, в исследовании J.C. Sillery и соавт. – 50,

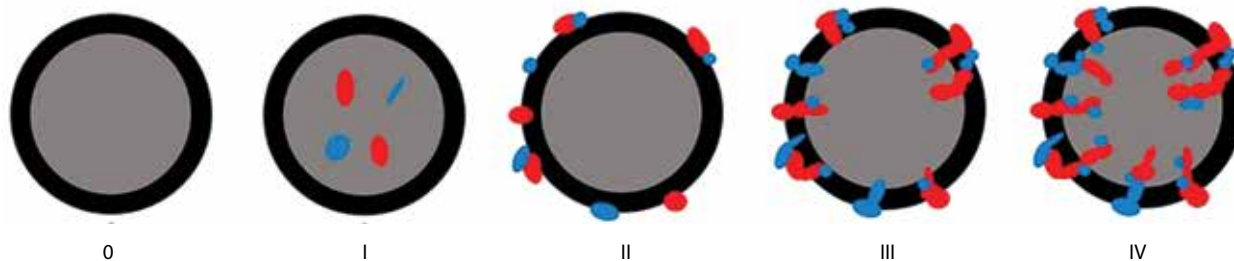


Рис. 5. Классификация кровотока по М.С. Frates и соавт.

Fig. 5. Blood supply classification per M.C. Frates et al.

Таблица 4. Оценка риска злокачественности в зависимости от кровоснабжения образования в щитовидной железе, % (по М.С. Frates и соавт.)

Table 4. Evaluation of malignancy risk depending on blood supply of thyroid lesion, % (per M.C. Frates et al.)

| Гистологическое заключение Histological conclusion | Тип 0 Type 0 | Тип I Type I | Тип II Type II | Тип III Type III | Тип IV Type IV |
|---|-----------------|-----------------|-------------------|---------------------|-------------------|
| Аденома Adenoma | 2,3–4,2 | 4,2–37,3 | 2,0–17,5 | 28,2–54,2 | 14,7–35,4 |
| Карцинома Carcinoma | 0–6,25 | 2,1–21,9 | 8,3–9,38 | 18,8–47,9 | 41,7–43,8 |

в работе N. Fukunagi и соавт. – 44), что в сильной степени влияет на значимость исследования.

Ультразвуковая эластография щитовидной железы

Долгое время основным методом оценки плотности узла была пальпация ЩЖ. Это базовый клинический навык, применяемый повсеместно в тиреологии. Его существенными недостатками являются субъективность и невозможность математически интерпретировать полученные результаты. Усложняет ситуацию тот факт, что узлы пальпируются у 4–7 % пациентов, а при помощи УЗ-методов узловое образование визуализируется у 19–67 %, что значительно уменьшает диагностическую ценность пальпации [31].

Для объективной интерпретации плотности узлового образования используется УЗ-эластография. Некоторые авторы называют данный метод электронной пальпацией, поскольку он позволяет достоверно оценить консистенцию ткани ЩЖ. По результатам метаанализа, включавшего 31 исследование и 4468 пациентов, у которых выявлен 5481 узел, взвешенная средняя чувствительность, специфичность и AUC УЗ-эластографии в диагностике злокачественных новообразований составили 79, 77 и 89 % соответственно [32].

Оценка плотности узла проводится преимущественно по 2 шкалам: Rago (5 степеней плотности) и Asteria (4 степени плотности) [33, 34]. Критериями злокачественности новообразования ЩЖ принято считать 2–3 балла по шкале Rago и 3–4 балла по шкале Asteria [35]. Сравнительная оценка шкал представлена на рис. 6.

Плотность узла оценивается следующим образом. По шкале Rago: 1 балл – равномерная эластичность всего узла; 2 балла – эластичность большей части образования; 3 балла – эластичность только периферической части образования; 4 балла – отсутствие эластичности образования; 5 баллов – отсутствие эластичности образования и окружающих тканей [13]. По шкале Asteria: 1 балл – эластичность всей исследуемой области; 2 балла – эластичность большей части исследуемой области; 3 балла – повышенная плотность

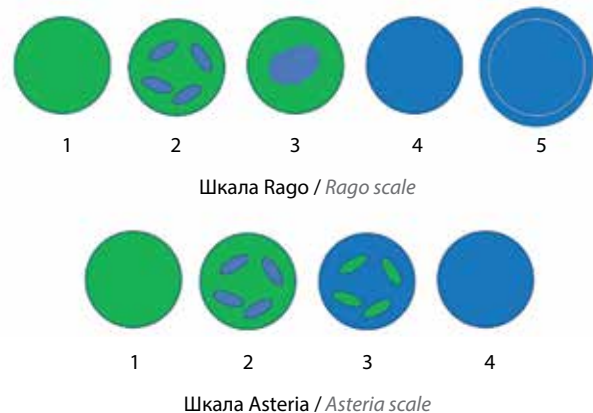


Рис. 6. Степени плотности узла щитовидной железы по шкалам Rago и Asteria по данным эластографии

Fig. 6. Elastography grade of thyroid nodule density per the Rago and Asteria scales

значительной части исследуемой области; 4 балла – неэластичное образование [34].

Большинство злокачественных новообразований имеют аномально плотную строму в связи с повышенным содержанием коллагена и миофибробластов. По мнению М.К. Dighe, многие фолликулярные карциномы имеют преимущественно железистое строение, и, таким образом, эластография в этом случае будет иметь ограниченную диагностическую ценность [36].

Ультразвуковое исследование щитовидной железы с контрастным усилением

Ультразвуковое исследование с контрастным усилением позволяет лучше визуализировать микрососудистое русло узловых образований ЩЖ. Использование системы TI-RADS совместно с УЗИ с контрастированием значительно увеличивает точность диагностики [37]. Комбинация этих методов позволяет снизить диагностическую ошибку при доброкачественных новообразованиях до 10,34 %, при злокачественных новообразованиях – до 9,30 % по сравнению со стандартным УЗИ [38].

Чувствительность, специфичность, положительная и отрицательная прогностические ценности УЗИ с контрастированием составляют 90,7–95,7; 89,7–97,8;

Таблица 5. Прогностическая шкала злокачественности (по Y. Wang и соавт.)

Table 5. Prognostic malignancy scale (per Y. Wang et al.)

| Критерий Criterion | Баллы Points |
|--|-----------------|
| Микрокальцификат: Microcalcifications: | |
| нет no | 0 |
| да yes | 2 |
| Край образования: Lesion margin: | |
| ровный regular | 0 |
| неровный irregular | 2 |
| Раннее вымывание контраста: Earlier contrast washout: | |
| нет no | 0 |
| да yes | 1 |
| Центростремительное усиление: Centripetal enhancement: | |
| нет no | 0 |
| да yes | 1 |
| Кольцевое усиление: Ring enhancement: | |
| нет no | 0 |
| да yes | 1 |

92,9–97,8 и 86,7–96,7 % соответственно [38]. Метаанализ, включавший 37 публикаций, показал, что средняя взвешенная чувствительность УЗИ с контрастированием составила 87 %, специфичность – 83 %, AUC – 0,926 [10].

На основании данных УЗИ образований ЩЖ с контрастным усилением также были разработаны диагностические алгоритмы для улучшения диагностики РЩЖ (табл. 5) [39].

Оценка по предложенной Y. Wang и соавт. балльной системе показала, что образования можно классифицировать на 2 категории: пониженного (0–3 балла) и повышенного рисков (4–7 баллов) злокачественности. Частота встречаемости злокачественных новообразований при использовании диагностического алгоритма этих авторов представлена на рис. 7

Чувствительность метода составила 87 %, специфичность – 86,2 %, точность – 86,6 % [39]. Контрастное усиление также может использоваться с целью оценки зоны пониженного усиления для дальнейшей диагностической пункции или трепанобиопсии [40].

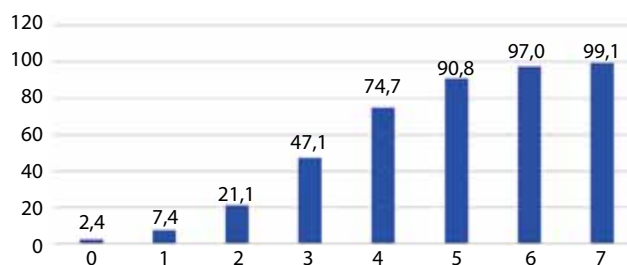


Рис. 7. Частота встречаемости злокачественных новообразований при использовании диагностического алгоритма по Y. Wang и соавт.

Fig. 7. Incidence of malignant tumors for Y. Wang et al. diagnostic algorithm

Оценка лимфатических узлов при образованиях щитовидной железы

При выявлении образований ЩЖ важно оценить размеры и структуры регионарных ЛУ области шеи, обеспечивающих отток лимфы от ЩЖ (рис. 8).

Метастазы в регионарные ЛУ встречаются примерно у 2/3 пациентов с опухолевым узлом размером >1 см, однако только у 50 % больных они достигают размеров, видимых глазу [8, 41]. Согласно критериям Европейской тиреоидной ассоциации (European Thyroid Association, ETA) по результатам УЗИ ЛУ можно оценить как нормальные, промежуточного риска и подозрительные в отношении метастазов. К критериям злокачественности относят наличие микрокальцинатов, частично кистозное строение, периферическое усиление кровотока или его диффузное усиление и гиперэхогенную структуру, напоминающую ЩЖ. Нормальными ЛУ считаются, если они имеют овальную форму, обычный размер, если отсутствует усиленное кровоснабжение или кровоснабжение у основания узла. В промежуточную группу риска входят ЛУ без явно видимого основания и с наличием хотя бы одного из следующих признаков: круглая форма, увеличение

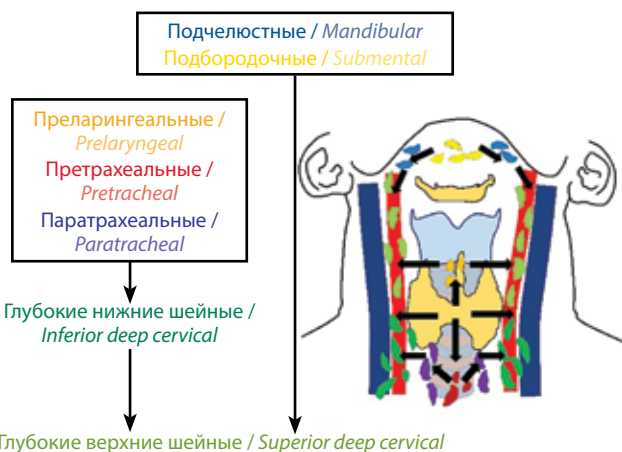


Рис. 8. Лимфатические узлы, обеспечивающие отток лимфы от щитовидной железы

Fig. 8. Lymph nodes ensuring lymph outflow from the thyroid

размера (>8 мм (II уровень), >5 мм (III и IV уровни)), центральное кровоснабжение [42]. Корейская ассоциация радиологии щитовидной железы (Korean Society of Thyroid Radiology, KSThR) альтернативно классифицирует ЛУ на базе следующих критериев. Лимфатические узлы считаются подозрительными, если есть хотя бы один из перечисленных признаков: экзогенные фокусы, кистозный компонент, гиперэхогенность, периферический или диффузный кровоток. При отсутствии этих признаков и наличии кровоснабжения или экзогенных фокусов у основания ЛУ считаются потенциально непораженными. В оставшихся случаях они расцениваются как промежуточного риска злокачественности [43]. При потенциально непораженных ЛУ риск развития метастазов составляет 2,2–2,5 %,

при подозрительных – 22,6–29,0 %, при потенциально злокачественных – 85,9–87,4 % [44].

Заключение

Несмотря на то, что существует множество методов диагностики фолликулярных образований ЩЖ и спектр диагностических возможностей постоянно расширяется, УЗИ ЩЖ имеет высокую ценность. Чувствительность данного метода увеличивается с внедрением новых технологий на основе ультразвука. Однако корректная диагностика опухолевых образований ЩЖ остается сложной задачей, требующей как дальнейшего развития УЗ-методик, так и комплексного мультидисциплинарного подхода с применением других методов обследования и диагностики.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Поляков А.П., Мордовский А.В., Никифорович П.А. и др. Клинические наблюдения эффективности терапии метастатического радиойодрефрактерного высокодифференцированного рака щитовидной железы мультикиназными ингибиторами. *Эндокринная хирургия* 2018;12(2):81–8. DOI: 10.14341/serg9614
- Polyakov A.P., Mordovsky A.V., Nikiforovich P.A. et al. Clinical observations of the effectiveness of therapy of metastatic radioiodine refractory highly differentiated thyroid cancer with multikinase inhibitors. *Ehndokrinnaya khirurgiya = Endocrine Surgery* 2018;12(2):81–8. DOI: 10.14341/serg961
- Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71(3):209–49. DOI: 10.3322/caac.21660
- De Crea C., Raffaelli M., Sessa L. et al. Actual incidence and clinical behaviour of follicular thyroid carcinoma: an institutional experience. *Scientific World Journal* 2014;2014:952095. DOI: 10.1155/2014/952095
- WHO classification of tumours of endocrine organs. 4th edn. Ed. by R.V. Lloyd, R.Y. Osamura, G. Kloppel, J. Rosai. 2017. Available at: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/WHO-Classification-Of-Tumours-Of-Endocrine-Organs-2017>.
- Cibas E.S., Ali S.Z. The 2017 Bethesda System for reporting thyroid cytopathology. *Thyroid* 2017;27(11):1341–6. DOI: 10.1089/thy.2017.0500
- McHenry C.R., Phitayakorn R. Follicular adenoma and carcinoma of the thyroid gland. *Oncologist* 2011;16(5):585–93. DOI: 10.1634/theoncologist.2010-0405
- Lamartina L., Grani G., Durante C., Filetti S. Recent advances in managing differentiated thyroid cancer. *F1000Res* 2018;7:86. DOI: 10.12688/f1000research.12811.1
- Dolidze D.D., Shabunin A.V., Muumladze R.B. et al. A narrative review of preventive central lymph node dissection in patients with papillary thyroid cancer – a necessity or an excess. *Front Oncol* 2022;12:906695. DOI: 10.3389/fonc.2022.906695
- Li W., Song Q., Lan Y. et al. The value of sonography in distinguishing follicular thyroid carcinoma from adenoma. *Cancer Manag Res* 2021;13:3991–4002. DOI: 10.2147/CMAR.S307166
- Zhang J., Zhang X., Meng Y., Chen Y. Contrast-enhanced ultrasound for the differential diagnosis of thyroid nodules: An updated meta-analysis with comprehensive heterogeneity analysis. *PLoS One* 2020;15(4):e0231775. DOI: 10.1371/journal.pone.0231775
- Haugen B.R., Alexander E.K., Bible K.C. et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016;26(1):1–133. DOI: 10.1089/thy.2015.0020
- Koike E., Noguchi S., Yamashita H. et al. Ultrasonographic characteristics of thyroid nodules: prediction of malignancy. *Arch Surg* 2001;136(3):334–7. DOI: 10.1001/archsurg.136.3.334
- Rago T., Di Coscio G., Basolo F. et al. Combined clinical, thyroid ultrasound and cytological features help to predict thyroid malignancy in follicular and Hupsilonrthle cell thyroid lesions: results from a series of 505 consecutive patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;66(1):13–20. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2006.02677.x
- Solymosi T., Hegedüs L., Bodor M., Nagy E.V. EU-TIRADS-based omission of fine-needle aspiration and cytology from thyroid nodules overlooks a substantial number of follicular thyroid cancers. *Int J Endocrinol* 2021;9924041. DOI: 10.1155/2021/9924041
- Lin Y., Lai S., Wang P. et al. Performance of current ultrasound-based malignancy risk stratification systems for thyroid nodules in patients with follicular neoplasms. *Eur Radiol* 2022;32(6):3617–30. DOI: 10.1007/s00330-021-08450-3
- Shin J.H., Baek J.H., Chung J. et al. Ultrasonography diagnosis and imaging-based management of thyroid nodules: revised Korean Society of Thyroid Radiology Consensus Statement and Recommendations. *Korean Journal Radiol* 2016;17(3):370–95. DOI: 10.3348/kjr.2016.17.3.370
- Tessler F.N., Middleton W.D., Grant E.G. et al. ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): White Paper of the ACR TI-RADS Committee. *J Am College Radiol* 2017;14(5):587–95. DOI: 10.1016/j.jacr.2017.01.046
- Zhou J., Yin L., Wei X. et al. Chinese guidelines for ultrasound malignancy risk stratification of thyroid nodules: the C-TIRADS. *Endocrine* 2020;70(2):256–79. DOI: 10.1007/s12020-020-02441-y
- Castellana M., Grani G., Radzina M. et al. Performance of EU-TIRADS in malignancy risk stratification of thyroid nodules: a meta-analysis. *Eur J Endocri* 2020;183(3):255–64. DOI: 10.1530/EJE-20-0204
- Chen Q., Lin M., Wu S. Validating and comparing C-TIRADS, K-TIRADS and ACR-TIRADS in stratifying the malignancy risk of thyroid nodules. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022;13:899575. DOI: 10.3389/fendo.2022.899575

21. Raber W., Kaserer K., Niederle B., Vierhapper H. Risk factors for malignancy of thyroid nodules initially identified as follicular neoplasia by fine-needle aspiration: results of a prospective study of one hundred twenty patients. *Thyroid* 2000;10(8):709–12. DOI: 10.1089/10507250050137806
22. Lin J.D., Hsueh C., Chao T.C. et al. Thyroid follicular neoplasms diagnosed by high-resolution ultrasonography with fine needle aspiration cytology. *Acta Cytologica* 1997;41(3):687–91. DOI: 10.1159/000332685
23. Sillery J.C., Reading C.C., Charboneau J.W. et al. Thyroid follicular carcinoma: sonographic features of 50 cases. *Am J Roentgenol* 2010;194(1):44–54. DOI: 10.2214/AJR.09.3195
24. Moon W.J., Jung S.L., Lee J.H. et al. Benign and malignant thyroid nodules: US differentiation-multicenter retrospective study. *Radiology* 2008;247(3):762–70. DOI: 10.1148/radiol.2473070944
25. Kuo T.C., Wu M.H., Chen K.Y. et al. Ultrasonographic features for differentiating follicular thyroid carcinoma and follicular adenoma. *Asian J Surg* 2020;43(1):339–46. DOI: 10.1016/j.asjsur.2019.04.016
26. Seo H.S., Lee D.H., Park S.H. et al. Thyroid follicular neoplasms: can sonography distinguish between adenomas and carcinomas? *J Clin Ultrasound* 2009;37(9):493–500. DOI: 10.1002/jcu.20625
27. Weber A.L., Randolph G., Aksoy F.G. The thyroid and parathyroid glands. CT and MR imaging and correlation with pathology and clinical findings. *Radiol Clinics North Am* 2000;38(5):1105–29. DOI: 10.1016/s0033-8389(05)70224-4
28. Pompili G., Tresoldi S., Primolevo A. et al. Management of thyroid follicular proliferation: an ultrasound-based malignancy score to opt for surgical or conservative treatment. *Ultrasound Med Biol* 2013;39(8):1350–5. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2013.02.464
29. Fukunari N., Nagahama M., Sugino K. et al. Clinical evaluation of color Doppler imaging for the differential diagnosis of thyroid follicular lesions. *World J Surg* 2004;28(12):1261–5. DOI: 10.1007/s00268-004-7597-8
30. Frates M.C., Benson C.B., Doubilet P.M. et al. Can color Doppler sonography aid in the prediction of malignancy of thyroid nodules? *J Ultrasound Med* 2003;22(2):127–31; quiz 32–4. DOI: 10.7863/jum.2003.22.2.127
31. Welker M.J., Orlov D. Thyroid nodules. *Am Fam Physician* 2003;67(3):559–66.
32. Sun J., Cai J., Wang X. Real-time ultrasound elastography for differentiation of benign and malignant thyroid nodules: a meta-analysis. *J Ultrasound Med* 2014;33(3):495–502. DOI: 10.7863/ultra.33.3.495
33. Rago T., Santini F., Scutari M. et al. Elastography: new developments in ultrasound for predicting malignancy in thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(8):2917–22. DOI: 10.1210/jc.2007-0641
34. Asteria C., Giovanardi A., Pizzocaro A. et al. US-elastography in the differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules. *Thyroid* 2008;18(5):523–31. DOI: 10.1089/thy.2007.0323
35. Zhao C.-K., Xu H.-X. Ultrasound elastography of the thyroid: principles and current status. *Ultrasonography* 2019;38(2):106–24. DOI: 10.14366/usg.18037
36. Dighe M.K. Elastography of Thyroid Masses. *Ultrasound Clin* 2014;9(1):13–24. DOI: 10.1016/j.cult.2013.08.001
37. Hong Y.-R., Yan C.-X., Mo G.-Q. et al. Conventional US, elastography, and contrast enhanced US features of papillary thyroid microcarcinoma predict central compartment lymph node metastases. *Sci Rep* 2015;5:7748. DOI: 10.1038/srep07748
38. Xu Y., Qi X., Zhao X. et al. Clinical diagnostic value of contrast-enhanced ultrasound and TI-RADS classification for benign and malignant thyroid tumors: one comparative cohort study. *Medicine* 2019;98(4):e14051. DOI: 10.1097/MD.00000000000014051
39. Wang Y., Dong T., Nie F. et al. Contrast-enhanced ultrasound in the differential diagnosis and risk stratification of ACR TI-RADS category 4 and 5 thyroid nodules with non-hypovascular. *Front Oncol* 2021;11:662273. DOI: 10.3389/fonc.2021.662273
40. Zhang Y., Luo Y.K., Zhang M.B. et al. Diagnostic accuracy of contrast-enhanced ultrasound enhancement patterns for thyroid nodules. *Med Sci Monit* 2016;5(22):4755–64. DOI: 10.12659/MSM.899834
41. Sakorafas G.H., Koureas A., Mpampali I. et al. Patterns of lymph node metastasis in differentiated thyroid cancer; clinical implications with particular emphasis on the emerging role of compartment-oriented lymph node dissection. *Oncol Res Treat* 2019;42(3):143–7. DOI: 10.1159/000488905
42. Leenhardt L., Erdogan M.F., Hegedus L. et al. 2013 European thyroid association guidelines for cervical ultrasound scan and ultrasound-guided techniques in the postoperative management of patients with thyroid cancer. *Eur Thyroid J* 2013;2(3):147–59. DOI: 10.1159/000354537
43. Ha E.J., Chung S.R., Na D.G. et al. 2021 Korean thyroid imaging reporting and data system and imaging-based management of thyroid nodules: Korean Society of Thyroid Radiology Consensus Statement and Recommendations. *Korean J Radiol* 2021;22(12):2094–123. DOI: 10.3348/kjr.2021.0713
44. Lee J.Y., Yoo R.E., Rhim J.H. et al. Validation of ultrasound risk stratification systems for cervical lymph node metastasis in patients with thyroid cancer. *Cancers* 2022;14(9):2106.

Вклад авторов

С.Д. Кованцев, Н.В. Пичугина, К.А. Мулаева: разработка дизайна исследования, написание текста статьи;

Д.Д. Дolidze, З.А. Багателья, А.Ю. Лукин: разработка дизайна исследования;

Т.В. Шевякова, Д.М. Скрипниченко: получение данных для анализа, анализ полученных данных.

Authors' contribution

S.D. Covantsev, N.V. Pichugina, K.A. Mulaeva: development of research design, article writing;

D.D. Dolidze, Z.A. Bagatelia, A.Yu. Lukin: development of research design;

T.V. Shevyakova, D.M. Skripnichenko: obtaining data for analysis, analysis of the data obtained.

ORCID авторов / ORCID of authors

Д.Д. Дolidze / D.D. Dolidze: <https://orcid.org/0000-0002-0517-8540>

З.А. Багателья / Z.A. Bagatelia: <https://orcid.org/0000-0001-5699-3695>

А.Ю. Лукин / A.Yu. Lukin: <https://orcid.org/0000-0002-3199-5253>

С.Д. Кованцев / S.D. Covantsev: <https://orcid.org/0000-0001-7236-5699>

Т.В. Шевякова / T.V. Shevyakova: <https://orcid.org/0000-0002-4778-0273>

Н.В. Пичугина / N.V. Pichugina: <https://orcid.org/0000-0002-4778-0273>

К.А. Мулаева / K.A. Mulaeva: <https://orcid.org/0000-0003-0495-6635>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена в рамках программы Департамента здравоохранения г. Москвы «Научное обеспечение столичного здравоохранения на 2023–2025 годы».

Funding. The work was performed as a part of state assignment of the Moscow Department of Healthcare “Scientific support of the capital’s health care for 2023–2025”.

Статья поступила: 03.01.2023. **Принята к публикации:** 15.02.2023.

Article submitted: 03.01.2023. **Accepted for publication:** 15.02.2023.

DOI: 10.17650/2222-1468-2023-13-1-91-101



Динамический контроль после радиойодабляции при дифференцированном раке щитовидной железы: взгляд радиолога

А.Ю. Шуринов, Е.В. Бородавина

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249036 Обнинск, ул. Королева, 4

Контакты: Андрей Юрьевич Шуринов shurinov@mrrc.obninsk.ru

Актуальность корректного динамического наблюдения и четкое понимание ответа на лечение при дифференцированном раке щитовидной железы является залогом здоровья пациентов. Комплексный подход к оценке показателей уровня тиреотропного гормона, онкомаркеров, ультразвуковой картины, а также результатов молекулярной визуализации с радиоактивным йодом четко определены в международных клинических руководствах. В Медицинском радиологическом научном центре им. А.Ф. Цыба – филиале ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» более 15 лет применяется тактика контрольного обследования пациентов через 6 мес после проведенной радиойодабляции. Целью данной статьи является рассмотрение последовательности диагностического поиска при различных вариантах ответа на лечение дифференцированного рака щитовидной железы.

Ключевые слова: радиойодабляция, динамическое наблюдение, дифференцированный рак щитовидной железы, сцинтиграфия всего тела с ^{131}I , однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с рентгеновской компьютерной томографией, с ^{131}I , позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой, TENIS-синдром

Для цитирования: Шуринов А.Ю., Бородавина Е.В. Динамический контроль после радиойодабляции при дифференцированном раке щитовидной железы: взгляд радиолога. Опухоли головы и шеи 2023;13(1):91–101. DOI: 10.17650/2222-1468-2023-13-1-91-101

Follow-up after radioiodine remnant ablation in differentiated thyroid cancer: the view of nuclear medicine physician

A. Yu. Shurinov, E. V. Borodavina

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

Contacts: Andrey Yur'evich Shurinov shurinov@mrrc.obninsk.ru

Timeliness of accurate dynamic observation and a clear understanding of the treatment response guarantees health of patients with differentiated thyroid cancer. Multidimensional approach to evaluation of thyroid-stimulating hormone, tumor markers, ultrasound picture, as well as results of molecular imaging with radioactive iodine is clearly defined in international clinical guidelines. At the A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center for more than 15 years tactics of control exam 6 months after radioactive iodine ablation has been implemented. The aim of the current article is to consider the sequence of diagnostic search for different responses to treatment of differentiated thyroid cancer.

Keywords: radioactive iodine ablation, dynamic observation, differentiated thyroid cancer, ^{131}I whole-body scintigraphy, ^{131}I single-photon emission computed tomography/X-ray computed tomography, ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography, TENIS syndrome

For citation: Shurinov A. Yu., Borodavina E. V. Follow-up after radioiodine remnant ablation in differentiated thyroid cancer: the view of nuclear medicine physician. Opuhohli golovy i shei = Head and Neck Tumors 2023;13(1):91–101. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2023-13-1-91-101

Введение

После проведения комбинированного лечения по поводу дифференцированного рака щитовидной железы (ДРЩЖ), включающего хирургический этап, радиоiodабляцию, супрессивную гормонотерапию левотироксином, крайне важным является корректный динамический контроль. Показания к проведению второго этапа комбинированного лечения – радиоiodтерапии (РЙТ) – согласно послеоперационной стратификации риска развития рецидива и персистенции заболевания, а также основные концепции динамического наблюдения изложены в рекомендациях Европейского общества медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology, ESMO; 2019), Национальной всеобщей онкологической сети США (National Comprehensive Cancer Network, NCCN; 2022), Общества ядерной медицины и молекулярной визуализации/Европейской ассоциации ядерной медицины (Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging/European Association of Nuclear Medicine, SNMMI/EANM; 2022) [1–4].

Радиоiodабляция (РЙА) – это послеоперационный курс РЙТ, направленный на разрушение остаточной тиреоидной ткани и раннее выявление отдаленных метастатических очагов при гистологически подтвержденном статусе опухоли после хирургического вмешательства R0 – радикального удаления первичного опухолевого очага папиллярного, фолликулярного и гюртлеклеточного рака. Следует отметить, что существуют 3 варианта применения радиоактивного йода при лечении ДРЩЖ: РЙА, РЙТ остаточной болезни (R1), РЙТ отдаленных метастазов (M1) и персистирующей болезни (=M1), которые различаются величиной лечебной активности ^{131}I и клиническими целями [5].

Оценка эффективности проведенного лечения в процессе динамического наблюдения включает обязательный мониторинг тиреоглобулина (ТГ), антител к ТГ (АТ-ТГ), свободного тироксина (Т4), тиреотропного гормона (ТТГ), ультразвуковое исследование (УЗИ) ложа щитовидной железы (ЩЖ) и регионарного лимфатического коллектора шеи, рентгенологическое исследование органов грудной клетки, диагностическую сцинтиграфию всего тела (СВТ) с $^{123}\text{I}/^{131}\text{I}$ или однофотонную эмиссионную компьютерную томографию (КТ), совмещенную с рентгеновской КТ (ОФЭКТ/КТ), с радиоактивным йодом.

Оценка эффективности радиоiodабляции и определение ответа на комбинированное лечение

В зарубежной литературе опубликованы результаты ряда основополагающих наблюдательных и рандомизированных исследований, проведенных в период с 1984 по 2014 г., в которых были определены принципы динамического наблюдения за пациентами с ДРЩЖ

после комбинированного лечения, в настоящий момент использующиеся в современной практике и рекомендованные ведущими профильными международными сообществами. Исторически большинство авторов при оценке эффективности комбинированного лечения ДРЩЖ основываются на прогностической ценности уровня ТГ через 6–12 мес после РЙА в связи с корреляционной зависимостью данного показателя с наличием остаточной ткани ЩЖ (фолликулярного эпителия) или опухолевой ткани ДРЩЖ и в последующем контроле заболевания (follow-up), чему есть множество доказательств [6–9]. Зарубежные исследователи под руководством F. Pacini установили, что только уровень ТГ, стимулированного тиротропином- α (рекомбинантным человеческим ТТГ, тироджином), при выявлении рецидива заболевания в течение 2 лет (медиана наблюдения 21,5 мес) имеет чувствительность 85 %, в сочетании с УЗИ шеи – 96,3 %; при этом специфичность этого показателя составляет 99,5 % [10]. По данным A. Kukulka и соавт., повторное проведение РЙА при ее первичной неэффективности требуется даже в случае благоприятных биохимических показателей онкомаркеров (ТГ <1 нг/мл, АТ-ТГ <100 МЕ/мл) [11]. В когортном исследовании с участием 208 пациентов было установлено, что при первоначальном послеаблятивном уровне стимулированного ТГ <10 нг/мл, проверенном через 6–12 мес после РЙА, 4-летняя выживаемость без прогрессирования составляет 97 %. [12]. Следует отметить, что уровень базального ТГ, который принято считать патологическим, согласно рекомендациям Американской тиреоидной ассоциации (American Thyroid Association, ATA) по лечению ДРЩЖ (2015), составляет >2 нг/мл. Безусловно, сохраняется следующий принцип: более низкие остаточные уровни ТГ ассоциируются с лучшими результатами лечения заболевания. Согласно проанализированным работам, эффективность РЙА достоверно выше при соблюдении низкоiodной диеты. В целом результаты упомянутых ранее исследований свидетельствуют о том, что показатели успешной абляции остаточной тиреоидной ткани в ранние сроки (от 6 до 12 мес) улучшают контроль над заболеванием и позволяют в короткие сроки выявить продолженный рост опухоли в регионарных лимфатических узлах шеи.

В рекомендациях ATA (2015) и аналогичных руководствах международных профильных сообществ указаны варианты ответа на лечение пациентов с ДРЩЖ, необходимые для дифференцированного подхода к определению дальнейшей тактики терапии, однако срок ее выбора до сих пор четко не установлен. В практике Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» данным временным интервалом принято считать 6 мес. Перечислим эти варианты ответа.

- Полный биохимический и структурный ответ – отсутствие признаков заболевания по данным инструментальных и лабораторных исследований (УЗИ, КТ, магнитно-резонансная томография (МРТ), $^{123}\text{I}/^{131}\text{I}$ -СВТ или $^{123}\text{I}/^{131}\text{I}$ -ОФЭКТ/КТ): уровень базального (нестимулированного) ТГ ≤ 1 нг/мл, уровень стимулированного ТГ $< 0,2$ нг/мл, АТ-ТГ ≤ 100 Ед/л.
- Неполный биохимический ответ – отсутствие признаков заболевания по данным инструментальных исследований (УЗИ, КТ, МРТ, $^{123}\text{I}/^{131}\text{I}$ -СВТ или $^{123}\text{I}/^{131}\text{I}$ -ОФЭКТ/КТ) и признаки персистенции заболевания по данным лабораторных исследований (уровень базального ТГ > 1 нг/мл, уровень стимулированного ТГ > 10 нг/мл, уровень АТ-ТГ > 100 Ед/л).
- Неполный структурный ответ – признаки заболевания по данным УЗИ, КТ, МРТ, $^{123}\text{I}/^{131}\text{I}$ -СВТ или $^{123}\text{I}/^{131}\text{I}$ -ОФЭКТ/КТ, персистирующие или вновь выявленные локорегионарные или отдаленные метастазы.
- Неопределенный ответ (неопределенный опухолевый статус) – неспецифические биохимические (уровень базального ТГ $0,2-1,0$ нг/мл, стимулированного ТГ $1-10$ нг/мл) или структурные данные, по которым нельзя с уверенностью классифицировать опухоли как доброкачественные или злокачественные. Сюда входят пациенты со стабильным или снижающимся уровнем АТ-ТГ без явных структурных признаков заболевания и/или с отсутствием патологических очагов накопления радиофармпрепарата по данным ОФЭКТ/КТ с радиоактивным йодом и ПЭТ-КТ с ^{18}F фтордезоксиглюкозой (^{18}F -ФДГ).

Принципы динамического наблюдения

Наблюдение за пациентами с ДРЩЖ должно проводиться в рамках мультидисциплинарной команды, в которую входят онкологи, эндокринологи и радиологи, что повысит эффективность лечения в целом. Анализ уровня ТГ в сыворотке крови и УЗИ шеи являются основными методами наблюдения [14, 15].

Показатель ТГ в сыворотке крови – чувствительный маркер присутствия тиреоцитов. После проведения эффективной РЙА он служит также высокочувствительным маркером персистенции ДРЩЖ. Следует учитывать, что минимальные уровни ТГ имеют высокую отрицательную предиктивную значимость, а определяемые уровни могут быть ложноположительными [16]. Чтобы минимизировать вариабельность, содержание ТГ в идеале должно контролироваться с помощью одного и того же вида анализа, как вариант – в условиях одного клиничко-лабораторного отделения [13]. В процессе динамического наблюдения определение сывороточных АТ-ТГ является обязательным, поскольку данные антитела способны «блокировать» молекулы

ТГ и демонстрировать ложноотрицательные результаты последнего [17]. Анализ сывороточного ТГ может проводиться как в базальных условиях (т.е. в ходе супрессивной гормонотерапии), так и после эндогенной (с отменой левотироксина на 21-й день) или экзогенной (введение тиротропина- α) стимуляции ТТГ. По данным С. Spence и соавт., у пациентов, которым были проведены тиреоидэктомия и РЙА, уровень базального ТГ в сыворотке крови < 1 нг/мл является высокопрогнозируемым для полного биохимического и структурного ответов на лечение и последующее определение уровня стимулированного ТГ избыточно [18]. Высокочувствительные ($< 0,2$ нг/мл) методы определения уровня базального ТГ также могут быть использованы для подтверждения полного ответа на терапию (уровень убедительности (IVB). Если так, неясна логика, с чем это согласуется [19]. Если при отрицательных результатах инструментальных методов исследования уровень базального ТГ составляет $> 1-2$ нг/мл, то клиническая ситуация классифицируется как неопределенный или неполный биохимический ответ на лечение. Почти 60 % пациентов, которым была проведена тотальная тиреоидэктомия без РЙА, могут иметь уровень базального ТГ в сыворотке крови $0,2$ нг/мл [20, 21], что указывает на отсутствие заболевания (т.е. на полный ответ на терапию), а повышение этого показателя дает повод заподозрить персистирующий/рецидивирующий ДРЩЖ. То же самое справедливо для повышения уровня АТ-ТГ (> 100 Ед/л) в процессе динамического наблюдения.

Одним из самых информативных инструментальных методов выявления структурного прогрессирования заболевания в области шеи является УЗИ. В сочетании с результатами цитологического исследования [22] и определения уровня ТГ в сыворотке крови данные УЗИ могут достигать чувствительности в 100 % [23]. К недостаткам этого метода относятся зависимость от оператора [24], высокая частота неспецифических находок [25] и возможность неудовлетворительной визуализации глубоких акустически затененных анатомических структур [26, 27], что компенсируется определением ТГ в смыве из пункционной иглы (как правило, при поражении лимфатического узла этот показатель составляет > 500 нг/мл).

Назначение дополнительных инструментальных исследований обоснованно, если известно о наличии локорегионарных и/или отдаленных метастазов (уровень убедительности IVA) или подозрении на них (например, на основании повышения уровня сывороточного ТГ или АТ-ТГ при отсутствии ультразвуковых признаков метастатического поражения у пациентов с промежуточным или высоким рисками развития рецидива и персистенции заболевания или с промежуточным/высоким риском рецидивирования независимо от результатов УЗИ шеи (уровень убедительности IVB) [13]. В связи с этим назначение классической СВТ

с $^{123}\text{I}/^{131}\text{I}$ с учетом низкой чувствительности (27–55 %) этого метода необоснованно, а комбинация ОФЭКТ/КТ с $^{123}\text{I}/^{131}\text{I}$ обеспечивает лучшую визуализацию [28].

В рамках динамического наблюдения всем пациентам с ДРЩЖ следует проводить УЗИ шеи и анализ сыворотки крови на уровни ТГ и АТ-ТГ через 6–8 нед после хирургического этапа, в том числе в рамках возможной рестратификации риска и определения показаний к проведению РЙА [4]. Последующее наблюдение будет зависеть от риска персистенции/рецидива заболевания и ответа на лечение. Пациенты с низким риском развития рецидива и персистенции заболевания, у которых нет биохимических и структурных признаков заболевания на 1-м контрольном визите (6–8 нед), могут находиться под наблюдением с периодическим (1 раз в 6 мес) определением уровней ТГ и АТ-ТГ. Повторное УЗИ шеи может проводиться по мере необходимости с такой же периодичностью в зависимости от уровня сывороточного ТГ и АТ-ТГ [29]. Данный алгоритм может применяться у пациентов с ДРЩЖ группы промежуточного риска с полными биохимическим и структурным ответами на лечение (уровень убедительности IVA) [30–32]. Уровень ТТГ в таких случаях должен поддерживаться в низком нормальном диапазоне (0,5–2 мМЕ/мл) (уровень убедительности IVB) [13].

Пациенты с ДРЩЖ группы низкого или промежуточного риска развития рецидива и персистенции заболевания с биохимическим неполным или неопределенным ответом на лечение должны выполнять анализ сывороточных ТГ и АТ-ТГ и УЗИ шеи каждые 6–12 мес. Повышение уровня ТГ или АТ-ТГ требует проведения дальнейших инструментальных исследований. У пациентов с промежуточным риском рецидива и персистенции заболевания рекомендуется проводить умеренное подавление ТТГ (0,1–0,5 мМЕ/мл), т. е. режим «мягкой» супрессивной гормонотерапии левотироксином (уровень убедительности – IVB) [9].

У пациентов группы высокого риска с папиллярным раком ЩЖ, широко инвазивным фолликулярным раком ЩЖ или низкодифференцированным раком ЩЖ при полном или неполном биохимическом ответе уровни ТГ и АТ-ТГ в сыворотке крови следует оценивать каждые 3–6 мес. Дополнительные инструментальные исследования (УЗИ) следует повторять каждые 3 мес, особенно если содержание ТГ повышено (уровень убедительности IVB) [33, 34]. Для пациентов, у которых риск развития рецидива изначально классифицируется как высокий, более углубленное инструментальное обследование может быть целесообразным, даже если уровень базального ТГ в сыворотке крови остается или становится неопределяемым (<1,0 нг/мл), поскольку отсутствие циркулирующего ТГ может отражать дедифференцировку остаточной опухолевой ткани [8]. Уровень ТТГ у всех больных

с биохимическим неполным или неопределенным ответом на лечение должен быть подавлен в пределах 0,1–0,5 мМЕ/мл (уровень убедительности IVB) – так называемый режим мягкой супрессии [13]. Пациенты с неполным структурным ответом должны находиться под активным динамическим наблюдением или быть направлены на соответствующее радикальное или паллиативное лечение.

Биохимический рецидив заболевания

Одним из вариантов течения местно-распространенного ДРЩЖ является биохимический рецидив заболевания, не являющийся синонимом неполного биохимического ответа. Спорным остается срок его диагностирования от момента комбинированной терапии при полном ответе на лечение: 1 год или более. Одни авторы предлагают считать критерием биохимического рецидива уровень базального ТГ >1,0 нг/мл [31], а другие рассматривают в качестве показателя этого рецидива также повышенный уровень АТ-ТГ >100 МЕ/мл [35, 36].

Структурный рецидив заболевания

Исследования J. Han и соавт. показало, что среди 1010 пациентов, у которых после комбинированного лечения уровень АТ-ТГ был <100 Ед/л, а во время наблюдения – >100 Ед/л, ни в одном случае не развился структурный рецидив. У 13 (1,3 %) больных наблюдались клинические рецидивы в течение 84 мес. Среди 787 пациентов рецидивы были представлены продолженным ростом опухоли в лимфатических узлах без признаков отдаленного метастазирования. Клинические рецидивы развились у 5 из 750 пациентов с постобляционным уровнем базального ТГ <1 нг/мл и у 5 из 37 пациентов с уровнем ТГ ≥ 1 нг/мл. У больных с показателем базального ТГ ≥ 1 нг/мл наблюдалась большая вероятность развития рецидива заболевания ($p < 0,001$) в дальнейшем [37].

R. Scheffel и соавт. описали 458 наблюдений после комбинированного лечения ДРЩЖ: у 357 (65,1 %) пациентов установлены полный биохимический и структурный ответы на лечение, а у 101 – неполный биохимический или структурный ответ. При дальнейшем наблюдении в период от 2 до 8 лет у 90 (6,7 %) больных группы полного ответа на терапию выявлены 6 структурных рецидивов на фоне повышения уровня базального ТГ (>5 нг/мл). Эти результаты позволяют предположить, что риск развития структурного рецидива при благоприятных биохимических признаках может быть не очень высоким. После 4-летнего наблюдения (от 2 до 8 лет) 97,2 % пациентов группы полных биохимического и структурного ответов на лечение оставались в состоянии ремиссии [38].

R. Tuttle и соавт. в ходе динамического наблюдения за 588 пациентами с ДРЩЖ в течение 1–15 лет

(медиана наблюдения 7 лет) обнаружили, что структурные рецидивы возникают через 4–11 лет после первичного лечения, включающего хирургический этап и РЙА. Эти рецидивы были выявлены у 3 % пациентов с низким, 21 % – с промежуточным и 68 % – с высоким риском ($p < 0,001$). Повторная стратификация риска в течение первых 2 лет наблюдения снизила вероятность выявления структурного рецидива до 2 % у больных с низким риском его развития, до 2 % – с промежуточным риском и до 14 % – с высоким риском и продемонстрировала отличную реакцию на терапию (уровень стимулированного ТГ < 1 нг/мл). И наоборот, неполный ответ на начальную терапию (уровни базального ТГ > 1 нг/мл, стимулированного ТГ > 10 нг/мл, увеличение показателей ТГ в течение наблюдения или структурное прогрессирование в течение первых 2 лет наблюдения) повысил возможность развития структурных рецидивов до 13 % у пациентов с низким риском, до 41 % – у пациентов с умеренным (промежуточным) риском и до 79 % – у пациентов с высоким риском. В связи с таким относительно коротким временем возникновения рецидива (> 2 лет) можно сделать предположение, что это были не истинные рецидивы, а персистирующая болезнь [34].

Исследование А. Llamas-Oliet и соавт. показало, что подтвержденное поражение лимфатических узлов (pN1b) является фактором риска развития раннего рецидива или персистенции заболевания. В 7,4 % случаев рецидивы заболевания были зарегистрированы в периоде наблюдения (17–88 мес; медиана 42 мес): структурный рецидив выявлен в 62,5 % наблюдений, а биохимический рецидив – в 37,5 %. Модель логической регрессии показала достоверную связь между ранним рецидивом и поражением лимфатических узлов (pN1b) (отношение рисков (ОР) 10,81; доверительный интервал (ДИ) 62,59–87,00), патологическими очагами накопления ^{131}I на шее при РЙА (ОР 6,06, ДИ 1,67–22,00) и уровнем стимулированного ТГ перед РЙА > 10 нг/мл (ОР 4,01; ДИ 1,16–13,85). Переменные, которые оказались значимыми в регрессионной модели Кокса: вовлечение в опухолевый процесс лимфатических узлов pN1b (ОР 9,60; ДИ 1,91–48,52) и патологическое накопление ^{131}I в области шеи (не в ложе ЩЖ) при РЙА (ОР 5,95; ДИ 1,86–18,97) [39].

В исследовании сотрудников Memorial Sloan Kettering Cancer Center (США) (2015) вошли 3664 пациента с местно-распространенным ДРЩЖ, разделенные на 5 возрастных подгрупп (моложе 40, 40–49, 50–59, 60–69 и старше 70 лет). В результате анализа полученных данных было установлено, что риск развития рецидива повышается с возрастом, независимо от степени распространенности опухолевого процесса. Так, выявлено 37-кратное увеличение риска возникновения рецидива у пациентов старше 70 лет по сравнению с пациентами моложе 40 лет. Медиана продолжительности наблюде-

ния составила 54 мес. Зарегистрированы 59 смертей от рака ЩЖ, 10-летняя выживаемость при валидации по возрастным группам оказалась равной 96 % [40].

На основании проанализированных источников представляется возможным сделать вывод о сроке развития как биохимического, так и структурного рецидивов заболевания: не ранее 12–24 мес после полного ответа на комбинированное лечение.

Оценка эффективности радиоiodабляции и подготовка к исследованиям с радиоактивным йодом

Неоднозначной является и оценка эффективности РЙА. Критерием результативности РЙА, по мнению большинства зарубежных авторов [41–48], является отсутствие очагов накопления радиоактивного йода в проекции ложа ЩЖ и патологического включения изотопа в проекции всего тела при проведении диагностической СВТ с радиоактивным йодом через 6–12 мес. Однако нередки случаи «следового накопления» радиоактивного йода по данным планарной СВТ (менее 1 % счета всего тела), что при одномоментном переходе в режим ОФЭКТ/КТ не выявляет очагов гиперфиксации и трактуется как артефакт.

Обязательным условием биохимической оценки эффективности РЙА и установления ремиссии заболевания (полного ответа на лечение) при местно-распространенном ДРЩЖ является мониторинг уровней ТГ и АТ-ТГ [49].

На основе опыта динамического наблюдения за пациентами, прошедшими комбинированное лечение в Медицинском радиологическом научном центре им. А.Ф. Цыба – филиале ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии», мы рекомендуем проводить $^{123}\text{I}/^{131}\text{I}$ -СВТ или $^{123}\text{I}/^{131}\text{I}$ -ОФЭКТ/КТ через 6 мес после РЙА. Выбор метода – СВТ или ОФЭКТ/КТ – диктуется клинической задачей: оценка эффективности РЙА или поиск отдаленных метастатических очагов и/или локорегионарного рецидива в рамках комплексного обследования (оценка уровней ТТГ, ТГ, АТ-ТГ, УЗИ ложа ЩЖ и регионарного лимфатического коллектора). Это единственные объективные методы молекулярной оценки результативности РЙА при подтвержденном накоплении радиоактивного йода в проекции ложа ЩЖ по данным посттерапевтической СВТ или ОФЭКТ/КТ, а 6 мес – физиологически обусловленный срок, необходимый для формирования рубцовой ткани в процессе лучевого патоморфоза остаточной тиреоидной ткани. Необходимо отметить важность правильной подготовки к контрольному обследованию с радиоактивным йодом, включающей 14-дневную низкоiodную диету (табл. 1), своевременную отмену гормонотерапии левотироксина и терапию препаратами, содержащими йодиды (табл. 2).

Таблица 1. Пищевые продукты, запрещенные и разрешенные к употреблению перед сцинтиграфией всего тела с $^{123}\text{I}/^{131}\text{I}$ и однофотонной эмиссионной компьютерной томографией (КТ), совмещенной с рентгеновской КТ с радиоактивным йодом [50, 51]

Table 1. Foods forbidden and allowed prior to $^{123}\text{I}/^{131}\text{I}$ whole-body scintigraphy and radioactive iodine single-photon emission computed tomography (CT)/X-ray CT [50, 51]

| Запрещенные продукты Forbidden foods | Разрешенные продукты Allowed foods |
|--|---|
| Йодированная соль. Iodized salt. | Нейодированная соль. Non-iodized salt. |
| Любые поливитаминные комплексы, содержащие йодид. Any vitamin complexes with iodide. | Яичный белок. Egg whites. |
| Свежее молоко и молочные продукты (в том числе мороженое, сыры, йогурт, масло). Fresh milk and dairy products (including ice cream, cheeses, yogurt, butter). | Домашний хлеб с нейодированной солью без сои, масла и молока. Homemade bread with non-iodized salt without soy, butter and milk. |
| Морепродукты и их производные (рыба, суши, моллюски, ламинария). Seafoods and their derivatives (fish, sushi, mollusks, laminaria). | Свежие фрукты и овощи. Fresh fruits and vegetables. |
| Травяные сборы. Herbal preparations. | Замороженные овощи. Frozen vegetables. |
| Продукты с содержащими агар-агар, альгинаты. Products containing agar, alginates. | Зерновые продукты и макароны. Cereals and pasta. |
| Молочный шоколад. Milk chocolate. | Консервированные фрукты. Canned fruit. |
| Черная патока. Molasses. | Натуральные несоленые орехи. Natural unsalted nuts. |
| Продукты, содержащие сою (соусы, молоко, тофу) Products containing soy (sauces, milk, tofu) | Ореховое масло. Nut butter. |
| | Газированные напитки и фруктовые чаи. Sodas and fruit teas. |
| | Кофе и чай. Coffee and tea. |
| | Попкорн (без соли). Popcorn (unsalted). |
| | Черный перец. Black pepper. |
| | Овощные масла. Vegetable oils. |
| | Сахар, джем, мед, кленовый сироп. Sugar, jam, honey, maple syrup. |
| | Пресный хлеб Unleavened bread |

В диагностический комплекс включены определение содержания в крови ТТГ (его уровень должен быть ≥ 30 мкМЕ/мл), ТГ, АТ-ТГ, УЗИ ложа ЩЖ и регионарных лимфатических узлов.

Показаниями к проведению диагностической СВТ с радиоактивным йодом ($^{123}\text{I}/^{131}\text{I}$) через 6 мес после РЙА являются [51]:

- средний или высокий риск развития рецидива и персистенции заболевания после ранее проведенной РЙА;
- экстратиреоидное накопление радиоактивного йода по данным сцинтиграфии или ОФЭКТ/КТ в момент РЙА;

Таблица 2. Препараты и рекомендуемые сроки их отмены перед радиоiodдиагностикой и радиоiodтерапией в зависимости от вида лекарственного средства [50, 51]

Table 2. Pharmaceuticals and their recommended stopping times prior to radioactive iodine diagnostics and therapy depending on the type of drug [50, 51]

| Препарат Pharmaceutical | Срок отмены Stopping time |
|--|--|
| Гормоны щитовидной железы Thyroid hormones | 2 нед для трийодтиронина, 3–4 нед для левотироксина 2 weeks for triiodothyronine, 3–4 weeks for levothyroxine |
| Отхаркивающие средства Expectorants | 1–2 нед в зависимости от содержания йодида 1–2 weeks depending on iodine contents |
| Йодсодержащие препараты (амиодарон) Iodine-containing drugs (amiodarone) | 1–6 мес 1–6 months |
| Растворы йода (например, хирургическая обработка кожи) Iodine solutions (for example, surgical skin treatment) | 2 нед 2 weeks |
| Рентгенконтрастные вещества: X-ray contrast compounds: водорастворимые препараты (внутривенное или внутриоболочечное введение) water-soluble pharmaceuticals (intravenous and intrathecal administration) | 3–4 нед 3–4 weeks |
| жирорастворимые препараты для холецистографии fat-soluble pharmaceuticals for cholecystography | 3 мес 3 months |
| препараты на масляной основе для бронхо- и миелографии oil-based pharmaceuticals for broncho- and myelography | 6–12 мес для бронхо- и 2–10 лет для миелографии 6–12 months for broncho- and 2–10 years for myelography |

- наличие остаточной ткани ЩЖ, снижающей достоверность СВТ или ОФЭКТ/КТ в момент РЙА;
- повышенный уровень АТ-ТГ (>100 МЕ/мл) в момент РЙА, ограничивающий адекватную интерпретацию ТГ в качестве онкомаркера ДРЩЖ.

Вариабельность клинических моделей обусловлена качеством хирургического этапа лечения, морфологическим типом опухоли, а также адекватностью интерпретации результатов комбинированной терапии (ответов на лечение). Сомнительным в прогностическом плане является неопределенный опухолевый статус, когда на первый план в ходе поиска источника патологического уровня ТГ и/или АТ-ТГ выходит

альтернативная молекулярная визуализация. Невысокая доступность специализированных медицинских центров, имеющих радиологические отделения 3-го уровня, в которых проводится РЙТ (Москва, Обнинск, Архангельск, Челябинск, Димитровград, Томск, Благовещенск), относительно ограничивает доступность контрольной СВТ с радиоактивным йодом. В то же время увеличение количества ПЭТ-центров за последние 5 лет сделало доступным ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ.

Клинические модели пациентов

Повышение доступности ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ привело к изменению парадигмы лечения ДРЩЖ, что позволило охарактеризовать биологию опухоли на основе различных моделей поглощения $^{123}\text{I}/^{131}\text{I}$ и ^{18}F -ФДГ в метастатических очагах. U. Feine и соавт. [52, 53] описали феномен flip-flop (несоответствие между накоплением ^{131}I и ^{18}F -ФДГ при ОФЭКТ/КТ с радиоактивным йодом и ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ) и представили 4 модели переменного поглощения радиоактивного йода/ ^{18}F -ФДГ при метастатическом течении заболевания.

Основным показанием к проведению ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ при ДРЩЖ после РЙА являются отрицательные результаты посттерапевтической СВТ/ОФЭКТ/КТ с ^{131}I или диагностической СВТ/ОФЭКТ-КТ с $^{123}\text{I}/^{131}\text{I}$ при отсутствии ультразвуковых признаков локального рецидива и продолженного роста опухоли в регионарных лимфатических узлах шеи, но при наличии следующих лабораторных изменений:

- повышение базального или стимулированного уровня ТГ в сыворотке крови ($>5,5$ нг/мл или >10 нг/мл соответственно) или увеличение времени удвоения ТГ в сыворотке <1 года (независимо от исходного значения);
- прогрессирующее увеличение уровня АТ-ТГ относительно надир в момент РЙА [48–50].

На основе исследования U. Feine и соавт. в настоящее время различают 4 модели попеременного поглощения $^{123}\text{I}/^{131}\text{I}/^{18}\text{F}$ -ФДГ при рецидивном течении заболевания [54, 55]. Тип I характеризуется $^{123}\text{I}/^{131}\text{I}/^{18}\text{F}$ -ФДГ $^{+}$ -накоплением радиофармпрепаратов в метастатических очагах, наиболее часто встречается у пациентов с повышенным уровнем ТГ и отрицательными результатами СВТ (отсутствием накопления радиоактивного йода (ТГ $^{+}/^{123}\text{I}/^{131}\text{I}$ СВТ $^{-}$) и обнаруживается примерно в 46 % случаев. Тип II предполагает $^{123}\text{I}/^{131}\text{I}/^{18}\text{F}$ -ФДГ $^{-}$ -накопление радиофармпрепаратов и представляет собой наиболее благоприятный вариант для проведения последующих курсов РЙТ с применением высоких (>150 мКи) лечебных активностей ^{131}I . Тип III – комбинация типов I и II, выявляемых у одного и того же пациента в связи с различной метаболической картиной в метастатических очагах. Тип IV характеризуется поглощением как ^{131}I , так и ^{18}F -ФДГ в тех же очагах. Феномен flip-flop не является обязательным для метаста-

зов ДРЩЖ, а, скорее, является вариabельным маркером метастатических очагов. Проспективное исследование с участием 122 пациентов, перенесших тиреоидэктомию, с установленным метастатическим ДРЩЖ, которые относились к типу $^{123}\text{I}/^{131}\text{I}/^{18}\text{F}$ -ФДГ $^{+}$, показало общую корреляцию avidности ^{18}F -ФДГ с отсутствием avidности радиоактивного йода; однако коэффициент корреляции составил всего 0,62. Для выбранного максимального порогового значения стандартизованного показателя накопления радиофармпрепаратов (standardized uptake value, SUV), равного 4,0, авторы рассчитали чувствительность и специфичность для выявления метастатического заболевания: 75,3 и 56,7 % соответственно [56].

TENIS-синдром

В зарубежной клинической практике ДРЩЖ ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ применяется для уточнения лечебной тактики у пациентов с патологическим базальным уровнем ТГ (от 2 до 10 нг/мл), при TENIS-синдроме (thyroglobulin elevation/negative iodine scintigraphy) после комбинированного лечения – $^{123}\text{I}/^{131}\text{I}$ СВТ $^{-}$ (ТГ $^{+}$ /СВТ $^{-}$) [57]. На самом деле данная модель динамична и представляет собой широкий спектр клинических ситуаций. Фактически это пациенты с неопределенным опухолевым статусом или биохимическим рецидивом заболевания. При TENIS-синдроме крайне важны объективная пошаговая трактовка результатов лабораторных и инструментальных исследований, а также учет возможных источников ошибок [58–60]. Шаг 1: для исключения ложноотрицательных результатов $^{123}\text{I}/^{131}\text{I}$ СВТ/ОФЭКТ/КТ и ложноположительного уровня ТГ специалист должен оценить адекватность низкоiodной диеты и отмены йодсодержащих лекарственных средств, удостовериться, что уровень ТТГ в момент исследования был >30 мкМЕ/мл, исключить персистенцию АТ-ТГ (распространенность 0,4–1 %) [61], проанализировать изображения СВТ/ОФЭКТ/КТ на предмет ненадлежащего распределения $^{123}\text{I}/^{131}\text{I}$. Хотя можно предположить, что все исследования с радиоактивным йодом выполняются одинаково, это не так, и оценка качества сканирования важна для сведения к минимуму ложноотрицательных результатов [62]. Шаг 2: необходимо выполнить динамическую рестратификацию риска: если у пациента низкий риск развития рецидива заболевания, уместно активное наблюдение, которое может включать объективное обследование, мониторинг уровней ТТГ, ТГ и АТ-ТГ (каждые 3 мес) и УЗИ ложа и шеи ЩЖ (каждые 3 мес). Альтернативная визуализация показана при среднем или высоком риске возникновения рецидива. Шаг 3: если у пациента стратифицирован или рестратифицирован умеренный или высокий риск рецидива и персистенции заболевания, необходимо провести альтернативную (нерадиоiodную) молекулярную визуализацию.

Этапы диагностического поиска при метастатическом дифференцированном раке щитовидной железы и TENIS-синдроме

Исследования при метастатическом ДРЩЖ при отрицательных результатах ОФЭКТ/КТ с радиоактивным йодом разделены на 3 этапа.

Первый этап включает УЗИ шеи и ложа ЩЖ, ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ и/или рентгеновскую КТ шеи, груди, живота и таза. Данные исследования можно проводить последовательно, однако, когда это возможно, предпочтительнее выполнять гибридное ПЭТ-КТ, поскольку этот метод предоставляет как функциональную, так и структурную (анатомическую) информацию. Вторым этапом включает МРТ головного мозга, сканирование скелета (ОФЭКТ/КТ с остеотропными радиофармпрепаратами на основе $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пирфотех, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -технефор, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -технетрил и т. п.) или ПЭТ-КТ с ^{18}F -фторидом натрия (NaF) и митохондриальную визуализацию (ОФЭКТ/КТ с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI). Эти исследования в первую очередь должны быть проведены пациентам, у которых на первом этапе исследований не были выявлены метастатические очаги. При метастатическом ДРЩЖ рекомендуется также выполнять МРТ головного мозга, поскольку есть вероятность наличия бессимптомных метастазов, а ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ не сильно информативна из-за высокого метаболизма глюкозы в головном мозге. Костные метастазы ДРЩЖ, как правило, остеобластические и сильно васкуляризированные, скинтиграфия скелета или ПЭТ-КТ с ^{18}F - NaF их выявляет практически во всех случаях, в отличие от ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ, дающей в большинстве случаев отрицательный результат. Несмотря на широкое внедрение в практику ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ для обследования пациентов с TENIS-синдромом при подозрении на отдаленные метастазы, не выявленные другими традиционными методами структурной и молекулярной визуализации (например, отрицательные результаты ОФЭКТ-КТ с $^{123/131}\text{I}$, ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ, УЗИ, рентгеновская КТ), целесообразно применять метод митохондриальной визуализации посредством ОФЭКТ/КТ с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI поглощается митохондриями клеток, а ^{18}F -ФДГ накапливается в цитоплазме клеток) [63, 64]. Третий этап включает молекулярную визуализацию соматостатиновых рецепторов (типы 1, 2а, 2б, 3, 4, 5), доступность которых в РФ ограничена, с помощью ОФЭКТ/КТ с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-Тур³-октреотид (ТОС) (Tektrotyd) и ПЭТ-КТ с ^{68}Ga -DOTA-TATE/NOС. Значительная доля агрессивных гистологических вариантов ДРЩЖ (Портле-клеточный, высококлеточный, инсулярный и диффузно-склерозирующий), ассоциированных с локорегионарно-распространенным и/или метастатическим ДРЩЖ, демонстрируют клеточную экспрессию этих рецепторов, которая может быть обнаружена независимо от избыточной экспрессии симпортерами глюкозы, т. е. от отрицательной кар-

тины ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ [65]. Визуализация соматостатиновых рецепторов с помощью ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ дает дополнительную информацию у пациентов с ^{18}F -ФДГ⁺ и особенно перспективна при метастатическом ДРЩЖ с низкодифференцированными и оксифильными подтипами (т. е. клетками Портле) [66, 67].

Финальным этапом является выбор корректной тактики диагностики пациентов ДРЩЖ с TENIS-синдромом. После выявления 1 или нескольких метастатических очагов необходимо решить, нужна ли биопсия для гистологического исследования и определения мутационного профиля. При унифокальном или метастатическом поражении необходимо рассмотреть возможность применения хирургического лечения (вне зависимости от локализации очагов), дистанционной лучевой терапии, радиочастотной абляции, химиоэмболизации и т. п.

Перспективы пептидно-рецепторной радионуклидной и радиолигандной терапии при радиойодрефрактерном дифференцированном раке щитовидной железы

В течение последних 2 лет в зарубежной литературе опубликован ряд работ, в которых представлены возможности проведения пептидно-рецепторной радионуклидной терапии с использованием радиоактивно меченных аналогов соматостатина (^{177}Lu -DOTA-TATE), продемонстрирована перспективность в лечении радиойодрефрактерного ДРЩЖ с объективной частотой ответа в виде уменьшения опухоли на 20–60 % по критериям Response evaluation criteria in solid tumours 1.1 (RECIST 1.1) [68–70]. В то же время некоторые пилотные исследования показали повышенную экспрессию PSMA-рецепторов у больных радиойодрефрактерным ДРЩЖ при выполнении ПЭТ-КТ с ^{18}F -PSMA и ^{68}Ga -PSMA, что с учетом тераностического принципа делает возможным применение в будущем радиолигандной терапии ^{177}Lu -DOTA-PSMA-617 у данной категории пациентов [71, 72].

Заключение

Подход к лечению пациентов с ДРЩЖ является междисциплинарным и предполагает стратификацию по риску развития рецидива и персистенции заболевания, учет данных послеоперационного гистологического исследования, инструментальных исследований и значения послеоперационных уровней ТГ. Раннее выявление отдаленных метастазов особенно важно для своевременного проведения РЙТ.

На основе анализа данных литературы мы считаем целесообразным в рамках динамического контроля за пациентами групп низкого и умеренного (промежуточного) риска в течение первого года после РЙА проводить ежеквартальный мониторинг уровней ТТГ,

свободного Т4, ТГ, АТ-ТГ, УЗИ ложа ЩЖ и регионарных лимфатических узлов, а при наличии в момент проведения РЙА гиперфиксации радиоактивного йода в проекции ложа ЩЖ на фоне как нормальных (ТГ менее 1 нг/мл), так и повышенных уровней стимулированного ТГ (более 1 нг/мл) и АТ-ТГ (более 100 МЕ/мл), рекомендовать обязательное контрольное обследование

с радиоактивным йодом через 6–12 мес. Следует рассмотреть возможность включения доступных на территории РФ молекулярных методов визуализации ($^{123}\text{I}/^{131}\text{I}$ -СВТ/ОФЭКТ/КТ, ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ и ^{68}Ga -ДОТА-ТАТЕ/НОС) в алгоритм ведения пациентов с ДРЩЖ, в том числе с установленной радио-йодрефрактерностью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Filetti S., Durante C., Hartl D., Leboulleux S. et al. Berruti on behalf of the ESMO Guidelines Committee. 2019. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2019;30(12):1856–83. DOI: 10.1093/annonc/mdz400
- Клинические рекомендации. Дифференцированный рак щитовидной железы. 2020 г. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/329_1#doc_a1. Clinical recommendations. Differentiated thyroid cancer. 2020 y. Available by: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/329_1#doc_a1. (In Russ.).
- Gulec S., Ahuja S., Avram A. et al. A joint statement from the American Thyroid Association, the European Association of Nuclear Medicine, the European Thyroid Association, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging on Current Diagnostic and Theranostic Approaches in the Management of Thyroid Cancer. *Thyroid* 2021;31(7):1009–19. DOI: 10.1089/thy.2020.0826
- Haddad R., Bischoff L., Ball D. et al. Thyroid Carcinoma. Version 2.2022. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2022;20(8):925–51. DOI: 10.6004/jncn.2022.0040
- Шуринов А.Ю., Крылов В.В., Бородавина Е.В. Радиойодабляция при раке щитовидной железы. Исторические и современные аспекты. Обзор литературы. *Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия* 2021;4(4):9–19. DOI: 10.37174/2587-7593-2021-4-4-9-19
Shurinov A.Yu., Krylov V.V., Borodavina E.V. Radioiodablation in thyroid cancer. Historical and modern aspects. Literature review. *Onkologicheskij zhurnal: lucheovaya diagnostika, lucheovaya terapiya = Oncological Journal: radiation diagnostics, radiation therapy* 2021;4(4):9–19. (In Russ.). DOI: 10.37174/2587-7593-2021-4-4-9-19
- Duren M., Siperstein A., Shen W. et al. Value of stimulated serum thyroglobulin levels for detecting persistent or recurrent differentiated thyroid cancer in high- and low-risk patients. *Surgery* 1999;26(1):13–9. DOI: 10.1067/msy.1999.98849
- Pacini F., Lippi F., Formica N. et al. Therapeutic doses of iodine-131 reveal undiagnosed metastases in thyroid cancer patients with detectable serum thyroglobulin levels. *J Nucl Med* 1987;28(12):1888–91.
- Pineda J., Lee T., Ain K. et al. Iodine-131 therapy for thyroid cancer patients with elevated thyroglobulin and negative diagnostic scan. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80(5):1488–92. DOI: 10.1210/jcem.80.5.7744991
- Roelants V., De Nayer P., Bouckaert A., Beckers C. The predictive value of serum thyroglobulin in the follow-up of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med* 1997;24:722–7. DOI: 10.1007/BF00879658
- Pacini F., Molinaro E., Castagna M. et al. Ablation of thyroid residues with 30 mCi ^{131}I : a comparison in thyroid cancer patients prepared with recombinant human TSH or thyroid hormone withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(9):4063–8. DOI: 10.1210/jc.2001-011918
- Kukulka A., Krajewska J., Gawkowska-Suwiriska M. et al. Radioiodine thyroid remnant ablation in patients with differentiated thyroid carcinoma (DTC): prospective comparison of long-term outcomes of treatment with 30, 60, and 100 mCi. *Thyroid Res* 2010;3(1):9. DOI: 10.1186/1756-6614-3-9
- Toubeau M., Touzery C., Arveux P. et al. Predictive value for disease progression of serum thyroglobulin levels measured in the post-operative period and after ^{131}I ablation therapy in patients with differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med* 2004;45(6):988–94.
- Haugen B., Alexander E., Bible K.C. et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016;26(1):1–133. DOI: 10.1089/thy.2015.0020
- Lamartina L., Grani G., Durante C., Filetti S. Recent advances in managing differentiated thyroid cancer. *F1000Res* 2018;7:86. DOI: 10.12688/f1000research.12811.1
- Gray J., Singh G., Uttley L., Balasubramanian S. Routine thyroglobulin, neck ultrasound and physical examination in the routine follow up of patients with differentiated thyroid cancer: where is the evidence? *Endocrine* 2018;62(1):26–33. DOI: 10.1007/s12020-018-1720-3
- Prpić M., Franceschi M., Romić M. et al. Thyroglobulin as a tumor marker in differentiated thyroid cancer – clinical considerations. *Acta Clin Croat* 2018;57(3):518–27. DOI: 10.20471/acc.2018.57.03.16
- Giovanella L., Clark P., Chiovato L. et al. Thyroglobulin measurement using highly sensitive assays in patients with differentiated thyroid cancer: a clinical position paper. *Eur J Endocrinol* 2014;171(2):R33–46. DOI: 10.1530/EJE-14-0148
- Spencer C. Clinical review: clinical utility of thyroglobulin antibody (TgAb) measurements for patients with differentiated thyroid cancers (DTC). *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(12):3615–27. DOI: 10.1210/jc.2011-1740
- Dekker B., Van der Horst-Schrivers A., Brouwers A. et al. Clinical irrelevance of lower titer thyroglobulin autoantibodies in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Eur Thyroid J* 2022;20;11(6):e220137. DOI: 10.1530/ETJ-22-0137
- Brassard M., Borget I., Edet-Sanson A. et al. Long-term follow-up of patients with papillary and follicular thyroid cancer: a prospective study on 715 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(5):1352–9. DOI: 10.1210/jc.2010-2708
- Durante C., Montesano T., Attard M. et al. Long-term surveillance of papillary thyroid cancer patients who do not undergo postoperative radioiodine remnant ablation: is there a role for serum thyroglobulin measurement? *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(8):2748–53. DOI: 10.1210/jc.2012-1123
- Angell T., Spencer C., Rubino B. et al. In search of an unstimulated thyroglobulin baseline value in low-risk papillary thyroid carcinoma patients not receiving radioactive iodine ablation. *Thyroid* 2014;24(7):1127–33. DOI: 10.1089/thy.2013.0691

23. Grani G., Fumarola A. Thyroglobulin in lymph node fine-needle aspiration washout: a systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(6):1970–82. DOI: 10.1210/jc.2014-1098
24. Torlontano M., Attard M., Crocetti U. et al. Follow-up of low risk patients with papillary thyroid cancer: role of neck ultrasonography in detecting lymph node metastases. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(7):3402–7. DOI: 10.1210/jc.2003-031521
25. Grani G., Lamartina L., Cantisani V. et al. Enterobserver agreement of various thyroid imaging reporting and data systems. *Endocr Connect* 2018;7(1):1–7. DOI: 10.1530/EC-17-0336
26. Lamartina L., Grani G., Biffoni M. et al. Risk stratification of neck lesions detected sonographically during the follow-up of differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101(8):3036–44. DOI: 10.1210/jc.2016-1440
27. Leboulleux S., Girard E., Rose M. et al. Ultrasound criteria of malignancy for cervical lymph nodes in patients followed up for differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(9):3590–4. DOI: 10.1210/jc.2007-0444
28. Leenhardt L., Erdogan M., Hegedus L. et al. 2013 European Thyroid Association guidelines for cervical ultrasound scan and ultrasound-guided techniques in the postoperative management of patients with thyroid cancer. *Eur Thyroid J* 2013;2(3):147–59. DOI: 10.1159/000354537
29. Lamartina L., Deandreis D., Durante C., Filetti S. ENDOCRINE TUMOURS: imaging in the follow-up of differentiated thyroid cancer: current evidence and future perspectives for a risk-adapted approach. *Eur J Endocrinol* 2016;175(5):R185–202. DOI: 10.1530/EJE-16-0088
30. Grani G., Ramundo V., Falcone R. et al. Thyroid cancer patients with no evidence of disease: the need for repeat neck ultrasound. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104(11):4981–9. DOI: 10.1210/jc.2019-00962
31. Castagna M., Maino F., Cipri C. et al. Delayed risk stratification, to include the response to initial treatment (surgery and radioiodine ablation), has better outcome predictivity in differentiated thyroid cancer patients. *Eur J Endocrinol* 2011;165(3):441–6. DOI: 10.1530/EJE-11-0466
32. Tuttle R., Tala H., Shah J. et al. Estimating risk of recurrence in differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy and radioactive iodine remnant ablation: using response to therapy variables to modify the initial risk estimates predicted by the new American Thyroid Association staging system. *Thyroid* 2010;20(12):1341–9. DOI: 10.1089/thy.2010.0178
33. Durante C., Attard M., Torlontano M. et al. Identification and optimal postsurgical follow-up of patients with very low-risk papillary thyroid microcarcinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(11):4882–8. DOI: 10.1210/jc.2010-0762
34. Castagna M., Maino F., Cipri C. et al. Delayed risk stratification, to include the response to initial treatment (surgery and radioiodine ablation), has better outcome predictivity in differentiated thyroid cancer patients. *Eur J Endocrinol* 2011;165(3):441–6. DOI: 10.1530/EJE-11-0466
35. Tuttle R., Tala H., Shah J. et al. Estimating risk of recurrence in differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy and radioactive iodine remnant ablation: using response to therapy variables to modify the initial risk estimates predicted by the new American Thyroid Association staging system. *Thyroid* 2010; 20(12):1341–9. DOI: 10.1089/thy.2010.0178
36. Jeon M., Kim W., Park W. et al. Modified dynamic risk stratification for predicting recurrence using the response to initial therapy in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol* 2014;170:23–30. DOI: 10.1530/EJE-13-0524
37. Han J., Kim W., Yim J. et al. Long-term clinical outcome of differentiated thyroid cancer patients with undetectable stimulated thyroglobulin level one year after initial treatment. *Thyroid* 2012;22(8):784–90. DOI: 10.1089/thy.2011.0322
38. Scheffel R., Zanella A., Antunes D. et al. Low recurrence rates in a cohort of differentiated thyroid carcinoma patients: a referral center experience. *Thyroid* 2015;25(8):883–9. DOI: 10.1089/thy.2015.0077
39. Llamas-Olier A., Cuéllar D., Buitrago G. Intermediate-risk papillary thyroid cancer: risk factors for early recurrence in patients with excellent response to initial therapy. *Thyroid* 2018;28(10):1311–7. DOI: 10.1089/thy.2017.0578
40. Ganly I., Nixon I., Wang L. et al. Survival from differentiated thyroid cancer: what has age got to do with it? *Thyroid* 2015;25(10):1106–14. DOI: 10.1089/thy.2015.0104
41. Comtois R., Theriault C., Del Vecchio P. Assessment of the efficacy of iodine-131 for thyroid ablation. *J Nucl Med* 1993;34(11):1927–30.
42. Schlumberger M., Berg G., Cohen O. et al. Follow-up of low-risk patients with differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol* 2004;150(2):105–12. DOI: 10.1530/eje.0.1500105
43. Sacks W., Fung C., Chang J. et al. The effectiveness of radioactive iodine for treatment of low-risk thyroid cancer: a systematic analysis of the peer-reviewed literature from 1966 to April 2008. *Thyroid* 2010;20(11):1235–45. DOI: 10.1089/thy.2009.0455
44. Dietlein M., Eschner W., Grünwald F. et al. Procedure guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. *Nuklearmedizin* 2016;55:77–89. DOI: 10.1055/s-0037-1616478
45. Gastanga M., Cantara S., Pacini F. Reappraisal of the indication for radioiodine thyroid ablation in differentiated thyroid cancer patients. *J Endocrinol Invest* 2016;39(10):1087–94. DOI: 10.1007/s40618-016-0503-z
46. Deandreis D., Rubino C., Tala H. et al. Comparison of empiric versus whole-body-blood clearance dosimetry-based approach to radioactive iodine treatment in patients with metastases from differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med* 2017;58(5):717–22. DOI: 10.2967/jnumed.116.179606
47. Verburg F., Schmidt M., Kreissl M. et al. Procedural guideline for Iodine-131 whole-body scintigraphy in differentiated thyroid carcinoma (version 5). *Nuklearmedizin* 2019;58(3):228–41. DOI: 10.1055/a-0891-1839
48. Giovannella L., Treglia G., Sadeghi R. et al. Unstimulated highly sensitive thyroglobulin in follow-up of differentiated thyroid cancer patients: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(2):440–7. DOI: 10.1210/jc.2013-3156
49. Francis G., Waguespack S., Bauer A. et al. American Thyroid Association Guidelines Task Force Management guidelines for children with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2015;25(7):716–59. DOI: 10.1089/thy.2014.0460
50. Li J., He Z., Bansal V., Hennessey J. Low iodine diet in differentiated thyroid cancer: a review. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2016;84(1):3–12. DOI: 10.1111/cen.12846
51. Campenni A., Barbaro D., Guzzo M. et al. Personalized management of differentiated thyroid cancer in real life – practical guidance from a multidisciplinary panel of experts. *Endocrine* 2020;70(2):280–91. DOI: 10.1007/s12020-020-02418-x
52. Feine U., Lietzenmayer R., Hanke J. et al. ¹⁸F-FDG whole-body PET in differentiated thyroid carcinoma. Flipflop in uptake patterns of ¹⁸F-FDG and ¹³¹I. [In German]. *Nuklearmedizin* 1995;34(4):127–34.
53. Feine U., Lietzenmayer R., Hanke J. et al. Fluorine-18-FDG and iodine-131-iodide uptake in thyroid cancer. *J Nucl Med* 1996;37(9):1468–72.
54. Asa S., Aksoy S., Vatanekulu B. et al. The role of FDG-PET/CT in differentiated thyroid cancer patients with negative iodine-131 whole-body scan and elevated anti-Tg level. *Ann Nucl Med* 2014;28(10):970–9. DOI: 10.1007/s12149-014-0897-7
55. Liu Y. The role of ¹⁸F-FDG PET/CT in the follow-up of well-differentiated thyroid cancer with negative thyroglobulin but positive and/or elevated antithyroglobulin antibody. *Nucl Med Commun* 2016;37(6):577–82. DOI: 10.1097/MNM.0000000000000480
56. Ozkan E., Aras G., Kucuk N. Correlation of ¹⁸F-FDG PET/CT findings with histopathological results in differentiated thyroid cancer patients who have increased thyroglobulin or

- antithyroglobulin antibody levels and negative ^{131}I whole-body scan results. *Clin Nucl Med* 2013;38(5):326–31. DOI: 10.1097/RLU.0b013e318286827b
57. Liu M., Cheng L., Jin Y. et al. Predicting ^{131}I -avidity of metastases from differentiated thyroid cancer using ^{18}F -FDG PET/CT in postoperative patients with elevated thyroglobulin. *Sci Rep* 2018;8(1):4352. DOI: 10.1038/s41598-018-22656-4
58. Silberstein E. The problem of the patient with thyroglobulin elevation but negative iodine scintigraphy: the TENIS syndrome. *Semin Nucl Med* 2011;41(2):113–20. DOI: 10.1053/j.semnuclmed.2010.10.002
59. Bartel C., Magerefeh S., Avram A. et al. Snmmi procedure standard for scintigraphy for differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med Technol* 2020;48(3):202–9. DOI: 10.2967/jnmt.120.243626
60. Avram A., Giovannella L., Greenspan B. et al. SNMMI procedure standard/eanm practice guideline for nuclear medicine evaluation and therapy of differentiated thyroid cancer: abbreviated version. *J Nucl Med* 2022;63(6):15N–35N.
61. Petranović P., Kreissl M., Campenni A. et al. SNMMI/EANM practice guideline vs. ETA Consensus Statement: differences and similarities in approaching differentiated thyroid cancer management—the EANM perspective. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2022;49(12):3959–63. DOI: 10.1007/s00259-022-05935-1
62. Giovannella L., Treglia G., Ceriani L., Verburg F. Detectable thyroglobulin with negative imaging in differentiated thyroid cancer patients. What to do with negative anatomical imaging and radioiodine scan? *Nuklearmedizin* 2014;53(1):1–10. DOI: 10.3413/Nukmed-0618-13-08
63. Van Nostrand D. Radioiodine imaging for differentiated thyroid cancer: not all radioiodine images are performed equally. *Thyroid* 2019;29(7):901–9.
64. Donohoe K., Aloff J., Avram A. et al. Appropriate use criteria for nuclear medicine in the evaluation and treatment of differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med* 2020;61(3):375–96. DOI: 10.2967/jnumed.119.240945
65. Binse I., Poeppel T., Ruhlmann M. et al. ^{68}Ga -DOTATOC PET/CT in patients with iodine- and ^{18}F -FDG-negative differentiated thyroid carcinoma and elevated serum thyroglobulin. *J Nucl Med* 2016;57(10):1512–7. DOI: 10.2967/jnumed.115.171942
66. Vrachimis A., Stegger L., Wenning C. et al. ^{68}Ga -DOTATATE PET/MRI and ^{18}F -FDG PET/CT are complementary and superior to diffusion-weighted MR imaging for radioactive-iodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43(10):1765–72. DOI: 10.1007/s00259-016-3378-5
67. Czepczynski R., Matysiak-Grzes M., Gryczynska M. et al. Peptide receptor radionuclide therapy of differentiated thyroid cancer: efficacy and toxicity. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2015;63(2):147–54. DOI: 10.1007/s00005-014-0318-6
68. Versari A., Sollini M., Frasoldati A. et al. Differentiated thyroid cancer: A new perspective with radiolabeled somatostatin analogues for imaging and treatment of patients. *Thyroid* 2014;24(4):715–26. DOI: 10.1089/thy.2013.0225
69. Roll W., Riemann B., Schafers M. et al. ^{177}Lu -DOTATATE therapy in radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer: a single center experience. *Clin Nucl Med* 2018;43(10):e346–51. DOI: 10.1097/RLU.0000000000002219
70. Gubbi S., Koch C., Klubo-Gwiezdzinska J. Peptide receptor radionuclide therapy in thyroid cancer. *Front endocrinol (Lausanne)* 2022;13:896287. DOI: 10.3389/fendo.2022.896287
71. Ryu Y.J., Lim S.Y., Na Y.M. et al. Prostate-specific membrane antigen expression predicts recurrence of papillary thyroid carcinoma after total thyroidectomy. *BMC Cancer* 2022;22(1):1278. DOI: 10.1186/s12885-022-10375-z
72. Piek M., De Vries L., Donswijk M. et al. Plog IMC. Retrospective analysis of PSMA PET/CT thyroid incidental uptake in adults: incidence, diagnosis, and treatment/outcome in a tertiary cancer referral center and University Medical Center. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2022;49(7):2392–400. DOI: 10.1007/s00259-022-05679-y

Вклад авторов

А.Ю. Шуринов: анализ данных, написание текста статьи, редактирование;

Е.В. Бородавина: обзор публикаций по теме статьи, редактирование.

Authors' contribution

A.Yu. Shurinov: data analysis, article writing, editing;

E.V. Borodavina: review of publications on the topic of the article, editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.Ю. Шуринов / A.Yu. Shurinov: <https://orcid.org/0000-0003-4934-2012>

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

Конфликт интересов. 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.

Статья поступила: 26.02.2023. **Принята к публикации:** 20.03.2023.

Article submitted: 26.02.2023. **Accepted for publication:** 20.03.2023.

DOI: 10.17650/2222-1468-2023-13-1-102-109



Молекулярный профиль фолликулярных образований щитовидной железы

Д.Д. Долидзе^{1,2}, А.В. Шабунин^{1,2}, С.Д. Кованцев¹, З.А. Багателия^{1,2}, Ю.Н. Кобзев¹, Д.Л. Ротин¹,
К.А. Мулаева², М.В. Ковалева²

¹ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 5;

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

Контакты: Сергей Дмитриевич Кованцев kovantsev.s.d@gmail.com

Более 90 % впервые диагностируемых случаев рака эндокринных органов приходится на щитовидную железу. Введение в широкую практику тонкоигольной пункции щитовидной железы с классификацией цитологического материала по системе Bethesda стало краеугольным камнем диагностики злокачественных новообразований данной локализации. Однако в этой классификации есть слабое звено – фолликулярная опухоль (категория IV). Выявление в цитологическом материале данной патологии не позволяет достоверно классифицировать образование как доброкачественное или злокачественное и требует оперативного вмешательства с морфологической верификацией. В последние годы заметно расширились возможности молекулярно-генетического тестирования. Фолликулярные опухоли имеют тенденцию накапливать мутации, что со временем способно привести к злокачественной трансформации. Это может использоваться в качестве метода своевременной диагностики. В статье представлен анализ литературы по применению молекулярно-генетического тестирования в оценке злокачественного потенциала фолликулярных образований щитовидной железы.

Ключевые слова: фолликулярные опухоли, папиллярный рак, фолликулярный рак, низкодифференцированный рак, анапластическая карцинома, щитовидная железа

Для цитирования: Долидзе Д.Д., Шабунин А.В., Кованцев С.Д. и др. Молекулярный профиль фолликулярных образований щитовидной железы. Опухоли головы и шеи 2023;13(1):102–9. DOI: 10.17650/2222-1468-2023-13-1-102-109

Molecular profile of follicular tumors of the thyroid gland

D.D. Dolidze^{1,2}, A.V. Shabunin^{1,2}, S.D. Covantsev¹, Z.A. Bagateliya^{1,2}, Yu.N. Kobzev¹, D.L. Rotin¹, K.A. Mulaeva²,
M.V. Kovaleva²

¹S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; 2nd 5 Botkinskii proezd, Moscow 125284, Russia;

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

Contacts: Sergey Dmitrievich Covantsev kovantsev.s.d@gmail.com

More than 90 % of newly diagnosed cases of endocrine cancer occur in the thyroid gland. Introduction of fine needle puncture of the thyroid gland, with the classification of cytological material according to the Bethesda system, has become the cornerstone of the diagnosis of malignant neoplasms of the thyroid gland. However, traditionally in this classification there remains a weak link called a follicular tumor (category IV). The detection of a follicular tumor in the cytological material does not allow one to reliably classify the mass as benign or malignant and requires surgical intervention with morphological verification. In recent years, the possibilities of molecular genetic testing have improved markedly. Follicular tumors tend to accumulate mutations, which over time can lead to malignant transformation, but can also be used as a method of timely diagnosis. This review analyzes the literature on the possibilities of molecular genetic testing in assessing the malignant potential of follicular formations of the thyroid gland.

Keywords: follicular tumors, papillary cancer, follicular cancer, undifferentiated cancer, anaplastic carcinoma, thyroid gland

For citation: Dolidze D.D., Shabunin A.V., Covantsev S.D. et al. Molecular profile of follicular tumors of the thyroid gland. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2023;13(1):102–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2023-13-1-102-109

Введение

Более 90 % впервые диагностируемых случаев рака эндокринных органов приходится на щитовидную железу (ЩЖ) [1, 2]. В 2020 г. злокачественные новообразования этой локализации были диагностированы у 586 202 человек и привели к смерти 43 646 пациентов [3]. К высокодифференцированным формам рака ЩЖ (РЩЖ) относятся папиллярная и фолликулярная карциномы. При этом фолликулярная форма составляет около 10–32 % от общего числа высокодифференцированного РЩЖ [4]. Однако в эндемических зонах с низким содержанием йода частота встречаемости фолликулярной карциномы может достигать 40 % всех высокодифференцированных форм злокачественных новообразований ЩЖ [4].

Введение в широкую практику тонкоигольной пункции ЩЖ с классификацией цитологического материала по системе Bethesda стало краеугольным камнем диагностики злокачественных новообразований этой локализации [5, 6]. Однако традиционно в данной классификации остается слабое звено — фолликулярная опухоль (категория IV). Выявление в цитологическом материале данной патологии не позволяет достоверно классифицировать образование как доброкачественное или злокачественное и требует оперативного вмешательства с морфологической верификацией. При этом в подавляющем большинстве случаев фолликулярная опухоль оказывается доброкачественной и оперативное вмешательство носит лишь диагностический характер [7]. В современных реалиях диагностика образований ЩЖ требует уменьшения гипердиагностики пациентов с доброкачественными образованиями [8].

Молекулярно-генетическое тестирование дополняет диагностические протоколы в разных областях медицины, особенно в онкологии. Возможность выделения молекулярных профилей опухоли для ранней диагностики РЩЖ и использования эффективной панели для скрининга существует и в тиреологии. В последние годы были выявлены гены, которые приводят к развитию злокачественных новообразований ЩЖ, например *RAS*, *BRAF*, *PAX8-PPAR γ* и др. [9]. Однако высокая стоимость исследований, а также тот факт, что эти гены могут встречаться и при фолликулярной аденоме ЩЖ, затрудняют их активное использование в практике. Остается также открытым вопрос о влиянии мутаций на прогноз рака и выявление более агрессивных форм заболевания.

Важным является совершенствование методов цитологической диагностики фолликулярных опухолей. Применение новых способов окрашивания, иммуно-

цитохимических и молекулярно-генетических исследований может стать решающим в оценке необходимости оперативного вмешательства для пациентов с фолликулярными новообразованиями ЩЖ [10].

Таким образом, фолликулярные опухоли ЩЖ (категория IV по системе Bethesda) требуют разработки отдельного алгоритма действий, основанных на современных диагностических возможностях. Использование широкого спектра методов диагностики поможет оценить злокачественный потенциал новообразования и избавит от необходимости выполнения оперативных вмешательств с целью диагностики.

Соматические мутации и фолликулярный рак щитовидной железы

Канцерогенез тесно связан с генетическими абберациями в клетках. Процесс накопления точечных мутаций ассоциирован с развитием злокачественных новообразований. При папиллярном раке наиболее часто встречаются мутации генов *BRAF* и *RAS*, а также перестановка генов *RET/PTC* [11–13].

Главную роль в развитии фолликулярного РЩЖ играют точечные мутации, которые приводят к нарушению функции сигнального пути PI3K (фосфоинозитол-3-киназа)/АКТ (рис. 1) [9]. Наиболее часто встречаются мутации в генах *RAS*, *PIK3CA*, *AKT1* и *PTEN*, хотя сравнительный анализ генетических мутаций

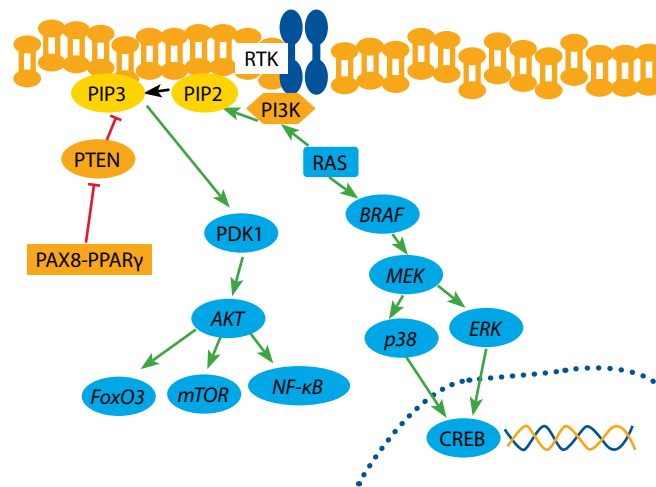


Рис. 1. Молекулярно-генетический каскад развития фолликулярного рака щитовидной железы. RTK — рецепторная тирозинкиназа; PIP3 — фосфатидилинозитол(3,4,5)-трифосфат; PIP2 — фосфатидилинозитол(4,5)-дифосфат

Fig. 1. Molecular and genetic cascade of thyroid cancer development. RTK — receptor tyrosine kinase; PIP3 — phosphatidylinositol(3,4,5)-trisphosphate; PIP2 — phosphatidylinositol(4,5)-diphosphate

фолликулярной аденомы и карциномы показал, что при последней наблюдаются мутации до 94 генов [9, 14].

Наличие мутаций в генах *TP53* и *CTNNB1* ведет к более агрессивному течению дифференцированных форм рака, развитию низкодифференцированной и анапластической карциномы ЩЖ или к трансформации в нее [11–13]. Гены *GNAS* и *TSHR* встречаются при функционально автономных аденомах, хотя последний обнаруживается также при фолликулярном РЩЖ [11, 12]. К тому же, несмотря на то, что «горячий узел» существенно снижает риск злокачественности (примерно на 55 %), узлы с функциональной автономией могут иметь злокачественную природу или дедифференцироваться в карциномы [15]. Риск злокачественности узлов ЩЖ с функциональной автономией составляет примерно 1–4,8 %. В редких случаях они могут переродиться в низкодифференцированный или анапластический РЩЖ [16–18]. Схематически процесс злокачественной трансформации образований ЩЖ представлен на рис. 2. Предположительно около 20 % нефункционирующих аденом несут в себе мутировавшие онкогены, которые могут привести к их перерождению в карциномы [19].

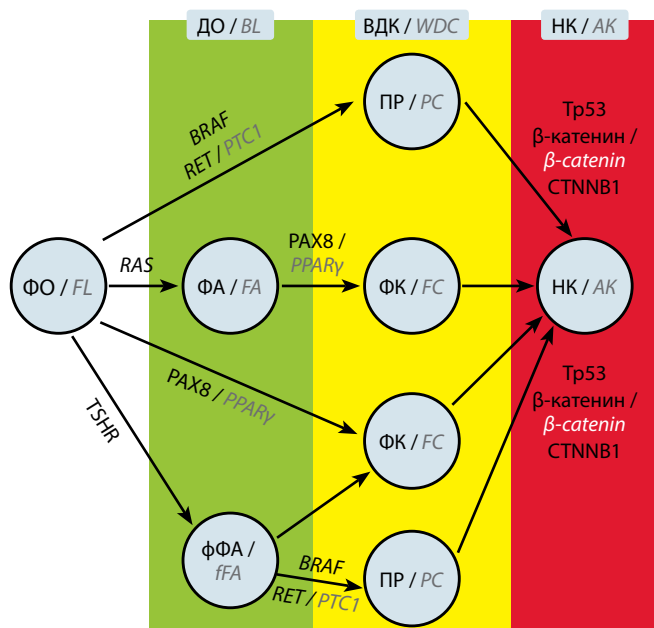


Рис. 2. Процесс злокачественной трансформации образований щитовидной железы. ДО – доброкачественные образования; ВДК – высокодифференцированные карциномы; ФО – фолликулярное образование; ФА – фолликулярная аденома; ФФА – функционирующая фолликулярная аденома; ПР – папиллярный рак; ФК – фолликулярная карцинома; НК – низкодифференцированная карцинома; АК – анапластическая карцинома

Fig. 2. Process of malignant transformation of thyroid lesions. BL – benign lesions; WDC – well-differentiated carcinomas; FL – follicular lesion; FA – follicular adenoma; fFA – functioning follicular adenoma; PC – papillary carcinoma; FC – follicular carcinoma; PDC – poorly differentiated carcinoma; AC – anaplastic carcinoma

Некоторые исследователи отмечают, что диагностическая панель из 7 генов – *BRAF*, *KRAS*, *HRAS*, *NRAS*, *RET/PTC1*, *RET/PTC3*, *PAX8/PPARγ* – может обеспечить чувствительность 57–75 % и специфичность 97–100 % [11, 13].

В настоящее время около 14 генов хорошо изучены и входят в диагностические панели молекулярной диагностики РЩЖ. Однако частота встречаемости различных генов при РЩЖ варьирует в широких диапазонах и зависит от пола, возраста, популяции, размеров выборки и других факторов (табл. 1) [9].

При фолликулярном РЩЖ наиболее часто встречаются мутации в семействе генов *RAS* (*HRAS*, *KRAS* и *NRAS*). *NRAS* мутирован в 17–57 % случаев [20, 27]. Мутации *RAS* сосуществуют с мутациями рецептора тиреотропного гормона, которые встречаются в 10,3 % случаев фолликулярного РЩЖ [21, 32]. Остается неясной роль мутаций в генах *RAS* на выживаемость, поскольку одни исследования показали отрицательный прогноз, а другие – отсутствие влияния на частоту смертности [32, 33].

Еще одной важной мутацией является слияние генов *PAX8-PPARγ*, которое можно встретить в 12–53 % случаев фолликулярного РЩЖ [28, 29]. *PAX8* – фактор транскрипции, отвечающий за физиологическое развитие ЩЖ и поддержку клеток-предшественников тироцитов. *PPARγ* – белок, относящийся к семейству ядерных факторов транскрипции, – является супрессором опухолей [34, 35]. Влияние слияния генов *PAX8-PPARγ*, как и гена *RAS*, на выживаемость спорно [28].

Мутация промотора *TERT* наблюдается в 15 % случаев фолликулярного РЩЖ и ассоциируется с плохим прогнозом [30].

Описан также целый ряд других генов, отвечающих за развитие фолликулярного РЩЖ (*E1F1A*, *DICER1* и др.; см. табл. 1), роль которых и влияние на прогноз заболевания требуют более тщательного изучения [32, 36].

Остается важной и еще одна проблема молекулярной диагностики фолликулярного РЩЖ: по данным ряда авторов нет различий в молекулярном профиле фолликулярных аденомы и карциномы [37]. Также следует отметить, что прогноз заболевания зависит от общего числа мутаций и более низкой дифференциации опухоли [32].

Классификация фолликулярных образований щитовидной железы

В 2017 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) модифицировала классификацию РЩЖ. Фолликулярные опухоли ЩЖ были подразделены на фолликулярную аденому, пограничные опухоли (фолликулярная опухоль с неизвестным злокачественным потенциалом, неинвазивная фолликулярная опухоль с ядрами папиллярного типа, высокодифференцированная опухоль с неизвестным злокачественным потенциалом), низкого

Таблица 1. Наиболее распространенные мутации фолликулярных образований щитовидной железы

Table 1. The most common mutations of follicular thyroid lesions

| Ген Gene | Частота встречаемости мутаций, % Mutation incidence, % | Функция Function | Источник Source |
|-------------------------------------|---|---|--------------------|
| <i>AKT</i> | 1–2,6 | Внутриклеточный фермент, 1 из 3 членов семейства протеинкиназ В Intracellular enzyme, 1 of the 3 members of the protein kinase B family | [20–23] |
| <i>BRAF</i> | 1,7 | Киназа B-Raf участвует в формировании внутриклеточных сигналов, направленных на клеточный рост B-Raf kinase mediates intracellular signals for cell growth | [21–26] |
| <i>DICER1</i> | 5,1 | Катализирует 1-ю стадию РНК-интерференции и инициирует образование RISC (RNA-induced silencing complex, РНК-индуцируемого комплекса выключения гена), способствующую деградации матричной РНК и малой интерферирующей РНК (siRNA) Catalyzes the 1 st stage of RNA interference and initiates the formation of RISC (RNA-induced silencing complex), contributing to the degradation of matrix RNA and small interfering RNA (siRNA) | [20] |
| <i>EIF1AX</i> | 5,1 | Фактор трансляции Translation factor | [20, 22, 25, 26] |
| <i>HRAS</i> | 7 | Ras являются мембраносвязанными белками, участвующими в передаче сигнала. Они осуществляют 1 из первых этапов передачи сигнала извне клетки и, как правило, регулируют размножение клеток Ras are membrane-bound proteins mediating signal transduction. They mediate 1 of the first stages of signal transduction from outside the cell and usually regulate cell division | [21, 22, 25] |
| <i>KRAS</i> | 4 | | [21, 22, 25] |
| <i>NRAS</i> | 17–57 | | [20, 22, 25, 27] |
| <i>PAX8-PPARγ</i> | 12–53 | <i>PAX8</i> отвечает за развитие щитовидной железы и поддержку клеток-предшественников тироцитов. <i>PPARγ</i> – ген-супрессор опухолей <i>PAX8</i> is responsible for thyroid development and maintenance of thyrocyte precursor cells. <i>PPARγ</i> is a tumor suppressor gene | [22, 24, 28, 29] |
| <i>PI3KCA</i> | 5,5 | Семейство ферментов, фосфорилирующих фосфатидилинозитол в положении 3D-инозитольного кольца, которые являются ключевым элементом сигнального пути фосфоинозитид-3-киназы (PI3K) Enzyme family phosphorylating phosphatidylinositol in 3D position of the inositol ring. Are a key element of phosphatidylinositol-3 kinase (PI3K) signaling pathway | [21, 22] |
| <i>PTEN</i> | 7,1 | Катализирует отщепление фосфатной группы в положении 3D-инозитольного кольца фосфатидилинозитол-3-фосфатов, лишая их таким образом функций вторичных посредников при передаче сигнала в клетке Catalyzes cleavage of phosphate group in 3D position of the inositol ring of phosphatidylinositol-3-phosphates making them lose their function of secondary messengers during signal transduction in the cell | [21, 23] |
| <i>TERT promoter</i> | 5,3–15,1 | Осуществляет расширение и пополнение теломер Performs telomere expansion and replenishment | [26, 30, 31] |
| <i>TP53</i> | 5,1–9,7 | Транскрипционный фактор, регулирующий клеточный цикл. p53 выполняет функцию супрессора образования злокачественных опухолей Transcription factor regulating cell cycle. p53 is a suppressor of malignant tumors | [20–22] |
| <i>TSHR</i> | 10,3 | Рецептор тиреотропного гормона, отвечает за функцию и рост тироцитов Thyroid-stimulating hormone receptor, regulates thyrocyte functioning and growth | [21, 32] |

Таблица 2. Оценка цитологического материала щитовидной железы по системе Bethesda

Table 2. Evaluation of thyroid cytologic material per the Bethesda system

| Категория Category | Риск рака щитовидной железы, % Risk of thyroid cancer, % | Ведение пациентов Patient management |
|---|---|---|
| I – недиагностическая или неудовлетворительная биопсия I – nondiagnostic or unsatisfactory biopsy | 5–10 | Повторная тонкоигольная пункция Repeat thin needle aspiration |
| II – доброкачественное изменение II – benign lesion | 0–3 | Наблюдение в динамике (клиническое наблюдение, ультразвуковое исследование) Dynamic follow-up (clinical follow-up, ultrasound exam) |
| III – фолликулярное изменение неопределенного значения (FLUS) или атипия неопределенного значения (AUS) III – follicular lesion of undetermined significance (FLUS) or atypia of undetermined significance (AUS) | 10–30* 6–18** | Повторная тонкоигольная пункция, молекулярно-генетическое тестирование, гемитиреоидэктомия Repeat fine needle aspiration, molecular and genetic testing, hemithyroidectomy |
| IV – фолликулярная опухоль или подозрение на фолликулярную опухоль IV – follicular neoplasm or suspicious for a follicular neoplasm | 25–40* 10–40** | Молекулярно-генетическое тестирование, гемитиреоидэктомия со срочным гистологическим исследованием Molecular and genetic testing, hemithyroidectomy with emergent histological examination |
| V – подозрение на злокачественность V – suspicious for malignancy | 50–75* 45–60** | Гемитиреоидэктомия или тиреоидэктомия с лимфодиссекцией или без нее Hemithyroidectomy or thyroidectomy with lymph node dissection or without it |
| VI – злокачественная опухоль VI – malignant tumor | 97–99* 94–96** | Гемитиреоидэктомия или тиреоидэктомия с лимфодиссекцией или без нее Hemithyroidectomy or thyroidectomy with lymph node dissection or without it |

*До пересмотра системы Bethesda в 2017 г. **После пересмотра системы Bethesda в 2017 г. и введения в нее неинвазивной фолликулярной опухоли с ядрами папиллярного типа.

*Prior to Bethesda system revision in 2017. **After Bethesda system revision in 2017 and introduction of noninvasive follicular neoplasm with papillary-type nuclear features.

Таблица 3. Классификация инкапсулированных образований щитовидной железы фолликулярного строения Всемирной организации здравоохранения

Table 3. World Health Organization classification of encapsulated thyroid lesions of follicular structure

| Изменения ядер, характерные для папиллярного рака Nuclear changes characteristic of papillary carcinoma | Капсулярная и/или сосудистая инвазия Capsular and/or vascular invasion | | |
|--|---|---|--|
| | имеется present | сомнительна doubtful | отсутствует absent |
| Имеются Present | Инвазивный инкапсулированный вариант папиллярного рака (C73) Invasive encapsulated papillary carcinoma variant (C73) | Высокодифференцированная опухоль неопределенного злокачественного потенциала (D44) Well-differentiated tumor of undetermined malignant potential (D44) | Неинвазивная фолликулярная опухоль с ядрами папиллярного типа (D34) Noninvasive follicular tumor with papillary-type nuclear features (D34) |
| Сомнительны Doubtful | Высокодифференцированная карцинома, неспецифическая (C73) Well-differentiated carcinoma, nonspecific (C73) | Well-differentiated tumor of undetermined malignant potential (D44) | Noninvasive follicular tumor with papillary-type nuclear features (D34) |
| Отсутствуют Absent | Фолликулярная карцинома (C73) Follicular carcinoma (C73) | Фолликулярная опухоль неопределенного злокачественного потенциала (D44) Follicular tumor of undetermined malignant potential (D44) | Фолликулярная аденома (D34) Follicular adenoma (D34) |

риска (минимально инвазивный фолликулярный РЩЖ), среднего риска (инкапсулированный ангиоинвазивный фолликулярный РЩЖ, широкоинвазивный фолликулярный РЩЖ), высокого риска (низкодифференцированная карцинома). При этом данная классификация преимущественно базируется на ранее известных представлениях о наличии инвазии в капсулу, сосуды и лимфатические протоки [38]. Таким образом, выделены 3 категории фолликулярного РЩЖ: минимально инвазивный (прорастание в капсулу), инкапсулированный ангиоинвазивный (прорастание в сосуды, отсутствие прорастания в капсулу) и широкоинвазивный (прорастание как в сосуды, так и в капсулу) [5]. В новом издании классификации ВОЗ было подчеркнуто прогностическое значение мутаций в генах *BRAF* и *TERT* при фолликулярном РЩЖ [38].

Еще одной отличительной особенностью классификации опухолей ЩЖ является выделение фолликулярных опухолей с клетками Гортле в отдельную категорию в связи с особенностями генетики и клинических проявлений. Таким образом, был положен конец дебатам касательно прогноза опухоли. Фолликулярная аденома с клетками Гортле является доброкачественным образованием, а при наличии инвазии в сосуды или капсулу представляет собой злокачественную опухоль по примеру фолликулярных опухолей без клеток Гортле [5, 39, 40].

С учетом изменений в классификации РЩЖ, появления новых категорий опухоли, перераспределения ранее известных вариантов РЩЖ претерпела изменения и система Bethesda, пересмотр которой был проведен впервые за 8 лет с момента появления ее 1-й версии. Вместе с введением новых вариантов опухоли изменился и предполагаемый риск злокачественного новообразования, что ранее было одним из наиболее важных критериев необходимости оперативного вмешательства (табл. 2) [6].

Обновленная классификация РЩЖ ВОЗ рекомендует ряд критериев, определяющих злокачественный

потенциал новообразования (табл. 3). Диагностика базируется на наличии или отсутствии изменений ядер опухолевидных клеток, признаках капсулярной и сосудистой инвазий. При этом остается ряд категорий, при которых точно определить, является ли опухоль доброкачественной или злокачественной, затруднительно [41].

С учетом пересмотра классификации фолликулярных образований ЩЖ на 1-е место начинает выходить молекулярный профиль опухоли. В то же время остаются 2 гистологических категории: высокодифференцированная опухоль неопределенного злокачественного потенциала и фолликулярная опухоль неопределенного злокачественного потенциала, при которых прогноз заболевания остается неясным. По современным представлениям опухоли ЩЖ разделяются на 3 категории: незначительного (<0,1 %), очень низкого (пограничные образования с риском <1 %) и высокого (>1 %) риска рецидива/метастазирования [5].

Важный вопрос, на который предстоит ответить современным геномным исследованиям: «Какова взаимосвязь фенотипического проявления опухоли и ее генотипа?» Вопреки прогрессу в понимании молекулярно-генетического профиля фолликулярных опухолей ЩЖ и введению новых категорий в их классификации дифференциальная диагностика новообразований фолликулярной природы остается ахиллесовой пятой современной тиреоидологии.

Заключение

Фолликулярные образования ЩЖ – сложная гетерогенная группа опухолей, понимание которой в последние годы претерпело значительные изменения. Новые возможности молекулярно-генетического тестирования помогут стратифицировать риск развития злокачественных новообразований, выявить их на ранних этапах и определить категорию пациентов, которым можно не проводить оперативное вмешательство.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Поляков А.П., Мордовский А.В., Никифорович П.А. и др. Клинические наблюдения эффективности терапии метастатического радиоидофрактального высокодифференцированного рака щитовидной железы мультикиназными ингибиторами. Эндокринная хирургия 2018;12(2):81–8. Polyakov A.P., Mordovsky A.V., Nikiforovich P.A. et al. Clinical observations of the effectiveness of therapy of metastatic radioiodinefract highly differentiated thyroid cancer with multikinase inhibitors. Endokrininnaya khirurgiya = Endocrine Surgery 2018;12(2):81–8. (In Russ.).
2. Dolidze D.D., Shabunin A.V., Mumladze R.B. et al. A Narrative Review of preventive central lymph node dissection in patients with papillary thyroid cancer – a necessity or an excess. Front Oncol 2022;12:906695. DOI: 10.3389/fonc.2022.906695
3. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. Cancer J Clin 2021;71(3):209–49. DOI: 10.3322/caac.21660
4. De Crea C., Raffaelli M., Sessa L. et al. Actual incidence and clinical behaviour of follicular thyroid carcinoma: an institutional experience. Scientific World Journal 2014:952095. DOI: 10.1155/2014/952095
5. WHO classification of tumours of endocrine organs. 4th edn. Ed. by R.V. Lloyd, R.Y. Osamura, G. Kloppel, J. Rosai. 2017. Available at: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/WHO-Classification-Of-Tumours-Of-Endocrine-Organs-2017>.

6. Cibas E.S., Ali S.Z. The 2017 Bethesda System for reporting thyroid cytopathology. *Thyroid* 2017;27(11):1341–6. DOI: 10.1089/thy.2017.0500
7. McHenry C.R., Phitayakorn R. Follicular adenoma and carcinoma of the thyroid gland. *Oncologist* 2011;16(5):585–93. DOI: 10.1634/theoncologist.2010-0405
8. Lamartina L., Grani G., Durante C., Filetti S. Recent advances in managing differentiated thyroid cancer. *F1000Res* 2018;7:86. DOI: 10.12688/f1000research.12811.1
9. Prete A., Borges de Souza P., Censi S. et al. Update on Fundamental mechanisms of thyroid cancer. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020;11:102. DOI: 10.3389/fendo.2020.00102
10. Saleh H.A., Jin B., Barnwell J., Alzohaili O. Utility of immunohistochemical markers in differentiating benign from malignant follicular-derived thyroid nodules. *Diagn Pathol* 2010;5:9. DOI: 10.1186/1746-1596-5-9
11. Nikiforova M.N., Nikiforov Y.E. Molecular diagnostics and predictors in thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19(12):1351–61. DOI: 10.1089/thy.2009.0240
12. Katoh H., Yamashita K., Enomoto T., Watanabe M. Classification and general considerations of thyroid cancer. *Ann Clin Pathol* 2015;3(1):1045.
13. Nikiforov Y.E., Carty S.E., Chiosea S.I. et al. Highly accurate diagnosis of cancer in thyroid nodules with follicular neoplasm/suspicious for a follicular neoplasm cytology by ThyroSeq v2 next-generation sequencing assay. *Cancer* 2014;120(23):3627–34. DOI: 10.1002/cncr.29038
14. Williams M.D., Zhang L., Elliott D.D. et al. Differential gene expression profiling of aggressive and nonaggressive follicular carcinomas. *Human Pathol* 2011;42(9):1213–20. DOI: 10.1016/j.humpath.2010.12.006
15. Lau L.W., Ghaznavi S., Frolkis A.D. et al. Malignancy risk of hyperfunctioning thyroid nodules compared with non-toxic nodules: systematic review and a meta-analysis. *Thyroid Res* 2021;25;14(1):3. DOI: 10.1186/s13044-021-00094-1
16. Negro R., Valcavi R., Toulis K.A. Incidental thyroid cancer in toxic and nontoxic goiter: is TSH associated with malignancy rate? Results of a meta-analysis. *Endocr Pract* 2013;19(2):212–8. DOI: 10.4158/EP12234.OR
17. Zalzal H.G., Chung J., Perini J.A. Remarkable presentation: anaplastic thyroid carcinoma arising from chronic hyperthyroidism. *Case Rep Endocrinol* 2018;726:1264. DOI: 10.1155/2018/7261264
18. Norris J.J., Farci F. Follicular adenoma. In: *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559320/.*
19. Marques A.R., Espadinha C., Catarino A.L. et al. Expression of PAX8-PPAR gamma 1 rearrangements in both follicular thyroid carcinomas and adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(8):3947–52. DOI: 10.1210/jcem.87.8.8756
20. Fukahori M., Yoshida A., Hayashi H. et al. The associations between RAS mutations and clinical characteristics in follicular thyroid tumors: new insights from a single center and a large patient cohort. *Thyroid* 2012;22(7):683–9. DOI: 10.1089/thy.2011.0261
21. Tate J.G., Bamford S., Jubb H.C. et al. COSMIC: the catalogue of somatic mutations in cancer. *Nucleic Acids Res* 2019;47(D1):D941–7. DOI: 10.1093/nar/gky1015
22. Аметов А.С., Дэпюи Т.И., Позднякова Н.В. и др. Генетические маркеры в диагностике рака щитовидной железы. *Эндокринология: новости, мнения, обучение* 2018;22(1):42–9. Ametov A.S., Depuy T.I., Pozdnyakova N.V. et al. Genetic markers in the diagnosis of thyroid cancer. *Ehndokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie = Endocrinology: news, opinions, training* 2018;22(1):42–9. (In Russ.).
23. Спирина Л.В., Чижевская С.Ю., Кондакова И.В., Тарасенко Н.В. Роль аутофагии в развитии опухолей щитовидной железы, связь с активацией АКТ/m-TOR сигнального пути. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология* 2019;15(3):110–7. Spirina L.V., Chizhevskaya S.Yu., Kondakova I.V., Tarasenko N.V. The role of autophagy in the development of thyroid tumors, the connection with the activation of the AKT/m-TOR signaling pathway. *Klinicheskaya i ehksperimental'naya tireoidologiya = Clinical and Experimental Thyroidology* 2019;15(3):110–7. (In Russ.).
24. Казубская Т.П., Козлова В.М., Кондратьева Т.Т. и др. Фолликулярно-клеточный (папиллярный и фолликулярный) рак щитовидной железы, генетическая обусловленность и молекулярные маркеры диагностики. *Архив патологии* 2014;76(5):3–12. Kazubskaya T.P., Kozlova V.M., Kondratieva T.T. et al. Follicular-cellular (papillary and follicular) thyroid cancer, genetic conditioning and molecular markers of diagnosis. *Arkhiv patologii = Archive of Pathology* 2014;76(5):3–12. (In Russ.).
25. Сазонов М.Е., Штандель С.А., Караченцев Ю.И. и др. Молекулярно-генетические маркеры развития фолликулярного рака щитовидной железы. *Проблемы эндокринной патологии* 2018;2:25–30. Sazonov M.E., Shtandel S.A., Karachentsev Yu.I. et al. Molecular genetic markers of the development of follicular thyroid cancer. *Problemy ehndokrinnoi patologii = Problems of endocrine pathology* 2018;2:25–30. (In Russ.).
26. Качко В.А., Ванушко В.Э., Платонова Н.М. Прогностическое значение тестирования соматических мутаций и различных методов лечения при высокодифференцированном раке щитовидной железы низкого риска. *Эндокринная хирургия* 2019;13(2):75–88. Kachko V.A., Vanushko V.E., Platonova N.M. The prognostic value of testing somatic mutations and various treatment methods in highly differentiated low-risk thyroid cancer. *Ehndokrinnyaya khirurgiya = Endocrine Surgery* 2019;13(2):75–88. (In Russ.).
27. Vuong H.G., Kondo T., Oishi N. et al. Genetic alterations of differentiated thyroid carcinoma in iodine-rich and iodine-deficient countries. *Cancer Med* 2016;5(8):1883–9. DOI: 10.1002/cam4.781
28. Boos L.A., Dettmer M., Schmitt A. et al. Diagnostic and prognostic implications of the PAX8-PPARγ translocation in thyroid carcinomas—a TMA-based study of 226 cases. *Histopathology* 2013;63(2):234–41. DOI: 10.1111/his.12150
29. Nikiforova M.N., Biddinger P.W., Caudill C.M. et al. PAX8-PPARgamma rearrangement in thyroid tumors: RT-PCR and immunohistochemical analyses. *Am J Surg Pathol* 2002;26(8):1016–23. DOI: 10.1097/0000478-200208000-00006
30. Yang J., Gong Y., Yan S. et al. Association between TERT promoter mutations and clinical behaviors in differentiated thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine* 2020;67(1):44–57. DOI: 10.1007/s12020-019-02117-2
31. Wang N., Liu T., Sofiadis A. et al. TERT promoter mutation as an early genetic event activating telomerase in follicular thyroid adenoma (FTA) and atypical FTA. *Cancer* 2014;120(19):2965–79. DOI: 10.1002/cncr.28800
32. Nicolson N.G., Murtha T.D., Dong W. et al. Comprehensive Genetic analysis of follicular thyroid carcinoma predicts prognosis independent of histology. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103(7):2640–50. DOI: 10.1210/jc.2018-00277
33. Garcia-Rostan G., Zhao H., Camp R.L. et al. ras mutations are associated with aggressive tumor phenotypes and poor prognosis in thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2003;21(17):3226–35. DOI: 10.1200/JCO.2003.10.130
34. Nilsson M., Fagman H. Development of the thyroid gland. *Development* 2017;144(12):2123–40. DOI: 10.1242/dev.145615
35. Patel L., Pass I., Coxon P. et al. Tumor suppressor and anti-inflammatory actions of PPARgamma agonists are mediated via upregulation of PTEN. *Curr Biol* 2001;11(10):764–8. DOI: 10.1016/s0960-9822(01)00225-1
36. Jung S.H., Kim M.S., Jung C.K. et al. Mutational burdens and evolutionary ages of thyroid follicular adenoma are comparable to those of follicular carcinoma. *Oncotarget* 2016;7(43):69638–48. DOI: 10.18632/oncotarget.11922

37. Yoo S.K., Lee S., Kim S.J. et al. Comprehensive analysis of the transcriptional and mutational landscape of follicular and papillary thyroid cancers. *PLoS Genet* 2016;12(8):e1006239. DOI: 10.1371/journal.pgen.1006239
38. Kakudo K., Bychkov A., Bai Y. et al. The new 4th edition World Health Organization classification for thyroid tumors, Asian perspectives. *Pathol Int* 2018;68(12):641–64. DOI: 10.1111/pin.12737
39. Ganly I., Ricarte Filho J., Eng S. et al. Genomic dissection of Hurthle cell carcinoma reveals a unique class of thyroid malignancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(5):E962–72. DOI: 10.1210/jc.2012-3539
40. Erickson L.A., Jin L., Goellner J.R. et al. Pathologic features, proliferative activity, and cyclin D1 expression in Hurthle cell neoplasms of the thyroid. *Mod Pathol* 2000;13(2):186–92. DOI: 10.1038/modpathol.3880034
41. Bai Y., Kakudo K., Jung C.K. Updates in the pathologic classification of thyroid neoplasms: a review of the World Health Organization Classification. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2020;35(4):696–715. DOI: 10.3803/EnM.2020.807

Вклад авторов

С.Д. Кованцев, К.А. Мулаева, М.В. Ковалева: написание текста статьи, подготовка иллюстративного материала и таблиц;
А.В. Шабунин, Д.Д. Долидзе, З.А. Багателия: редактирование, курирование исследования;
Д.Л. Ротин, Ю.Н. Кобзев: получение данных для анализа, анализ полученных данных.

Authors' contribution

S.D. Covantsev, K.A. Mulaeva, M.V. Kovaleva: article writing, preparation of illustrative material and tables;
A.V. Shabunin, D.D. Dolidze, Z.A. Bagateliya: editing, curating research;
D.L. Rotin, Yu.N. Kobzev: obtaining data for analysis, analysis of the data obtained.

ORCID авторов / ORCID of authors

Д.Д. Долидзе / D.D. Dolidze: <https://orcid.org/0000-0002-0517-8540>
А.В. Шабунин / A.V. Shabunin: <https://orcid.org/0000-0002-0522-0681>
С.Д. Кованцев / S.D. Covantsev: <https://orcid.org/0000-0001-7236-5699>
З.А. Багателия / Z.A. Bagateliya: <https://orcid.org/0000-0001-5699-3695>
К.А. Мулаева / K.A. Mulaeva: <https://orcid.org/0000-0003-0495-6635>
М.В. Ковалева / M.V. Kovaleva: <https://orcid.org/0000-0001-6388-3814>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена в рамках программы Департамента здравоохранения г. Москвы «Научное обеспечение столичного здравоохранения на 2023–2025 годы».

Funding. The work was performed as a part of state assignment of the Moscow Department of Healthcare “Scientific support of the capital’s healthcare for 2023–2025”.

Статья поступила: 15.02.2023. **Принята к публикации:** 17.03.2023.

Article submitted: 15.02.2023. **Accepted for publication:** 17.03.2023.

DOI: 10.17650/2222-1468-2023-13-1-110-115

CC BY 4.0

Миелоидная саркома гортани как манифестация терминальной стадии миелопролиферативного заболевания

А.Л. Кожанов¹, Л.Г. Кожанов^{1,2}, А.М. Ковригина³, Н.С. Черноталова¹

¹ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница №1 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 105005 Москва, ул. Бауманская, 17/1;

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

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России; Россия, 125167 Москва, Новый Зыковский проезд, 4а

Контакты: Андрей Леонидович Кожанов kojanov_a@mail.ru

Описано редкое клиническое наблюдение распространенной миелоидной саркомы, возникшей в результате бластной трансформации постполицитемического миелофиброза как экстрамедуллярной манифестации острого миелоидного лейкоза с поражением гортани, гортаноглотки, трахеи, мягких тканей шеи, плевры и костей скелета.

Ключевые слова: редкие опухоли гортани, миелоидная саркома гортани, манифестация острого миелоидного лейкоза

Для цитирования: Кожанов А.Л., Кожанов Л.Г., Ковригина А.М., Черноталова Н.С. Миелоидная саркома гортани как манифестация терминальной стадии миелопролиферативного заболевания. Опухоли головы и шеи 2023;13(1): 110–5. DOI: 10.17650/2222-1468-2023-13-1-110-115

Myeloid sarcoma of the larynx as manifestation of the terminal stage of myeloproliferative disease

A.L. Kozhanov¹, L.G. Kozhanov^{1,2}, A.M. Kovrigina³, N.S. Chernotalova¹

¹City Clinical Oncological Hospital No. 1, Moscow Healthcare Department; 17/1 Baumanskaya St., Moscow 105005, Russia;

²Department of Oncology and Radiation Therapy of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia;

³Hematology Research Center, Ministry of Health of Russia; 4a Novy Zykovsky proezd, 125167 Moscow, Russia

Contacts: Andrey Leonidovich Kozhanov kojanov_a@mail.ru

A rare clinical observation of advanced myeloid sarcoma developed through blast transformation of post-polycythemia vera myelofibrosis as extramedullary manifestation of acute myeloid leukemia affecting larynx, laryngopharynx, trachea, soft tissues of the neck, pleura, and skeletal bones is presented.

Keywords: rare laryngeal tumors, myeloid sarcoma of the larynx, manifestation of acute myeloid leukemia

For citation: Kozhanov A.L., Kozhanov L.G., Kovrigina A.M., Chernotalova N.S. Myeloid sarcoma of the larynx as manifestation of the terminal stage of myeloproliferative disease. Opuhohli golovy i shei = Head and Neck Tumors 2023;13(1): 110–5. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2023-13-1-110-115

Введение

Миелоидные саркомы (хлорома, гранулоцитарная саркома) представляют собой экстрамедуллярные новообразования, состоящие из незрелых миелоидных клеток. Данную патологию впервые (в 1811 г.) описал британский ученый, патологоанатом и врач А. Бернс [1, 2].

Хлорома получила такое название благодаря зеленой окраске среза опухоли из-за высокой концентрации миелопироксидазы — фермента лизосом нейтрофилов, относящегося к гемсодержащим белкам [2–5]. Некоторые авторы предлагали использовать термин «гранулоцитарная саркома» [6]. Однако в настоящее время

применяется термин «миелоидная саркома», который включен в классификацию Всемирной организации здравоохранения 2017 г. [7].

Миелоидная саркома наиболее часто локализуется в коже, лимфатических узлах, желудочно-кишечном тракте, костях, мягких тканях, яичках, орбите и полости рта. Данная опухоль может развиваться *de novo*, предшествуя возникновению острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), или в сочетании с поражением костного мозга как экстрамедуллярный субстрат ОМЛ, а также как манифестация бластной трансформации миелодиспластического синдрома, миелопролиферативного заболевания и заболевания из группы миелодиспластических синдромов/миелодиспластических новообразований [4, 6, 8–10]. Менее чем в 1 % случаев ОМЛ наблюдается экстрамедуллярная миелоидная саркома [11–13].

Первичное поражение гортани субстратом новообразования кроветворной ткани необходимо четко отличать от вторичного опухолевого поражения при остром лейкозе [14]. Большинство первичных опухолей представляют собой локализованные новообразования. Лучевая терапия является методом выбора больных с данной патологией, и прогноз в целом благоприятный. Вместе с тем экстрамедуллярное поражение при ОМЛ в большинстве случаев имеет плохой прогноз [6, 13, 14].

По данным А.С. Hoover [6], только у 1 из 170 пациентов с первичной опухолью гортани гемопоэтической природы выявлена миелоидная саркома. S.N. Tap и соавт. в 2016 г. описали клинический случай миелоидной саркомы гортани у 44-летней женщины [15]. Опухоль занимала правый желудочек и параглоточное пространство с фиксацией голосовой связки. Пациентке проведен курс химиотерапии. При анализе литературных данных с 1954 по 2015 г. зафиксированы всего 9 случаев миелоидной саркомы гортани [15].

Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование и иммунофенотипирование являются основными методами подтверждения диагноза, поскольку в клетках миелоидной саркомы обнаруживают миелопироксидазу, общий лейкоцитарный антиген (LCA) и CD117.

К терапевтическим опциям относятся химиотерапия (системная или интратекальная), назначаемая в соответствии с основным заболеванием, а также лучевая терапия, хирургическое или комбинированное лечение. Системная химиотерапия характеризуется лучшими эффективностью и прогнозом по сравнению с использованием только лучевой терапии или хирургического вмешательства (удаления опухоли). Однако окончательно утвержденного протокола химиотерапии не существует. Прогноз заболевания неблагоприятный [15].

В связи с крайней редкостью поражения гортани миелоидной саркомой мы решили описать клиническое наблюдение лечения пациента с данной патологией.

Клиническое наблюдение

Пациент Г., 62 лет (история болезни № 13151–21), поступил в отделение опухолей головы и шеи 10.08.2021 с жалобами на слабость, охриплость, периодическое затруднение дыхания. При обследовании в поликлинике на фоне хронического ларингита заподозрена опухоль гортани. Вышеописанные жалобы беспокоят на протяжении 2 мес. В течение 3 лет страдает истинной полицитемией, JAK2–, с трансформацией в постполицитемический миелофиброз. Состояние после терапии гидроксикарбамидом и руксолитинибом.

При фиброларингоскопии отмечены увеличение всех элементов гортани и отечность слизистой оболочки. На правой голосовой и вестибулярной складках определяется подслизистое образование с распространением на подскладочный отдел, черпалонадгортанную складку, грушевидный синус; просвет гортани сужен (рис. 1). Правая половина гортани неподвижна. Пальпаторно регионарные зоны свободны.

По данным мультиспиральной компьютерной томографии с внутривенным контрастированием от 18.07.2021 в области правой вестибулярной и голосовой складок, гортанного желудочка (с распространением на подскладочный отдел, грушевидный синус, околосовязочное пространство с фрагментарным истончением правой пластинки щитовидного хряща) выявлено объемное образование с неровными контурами размерами 35 × 19 × 36 мм, активно накапливающее контрастный препарат и суживающее просвет гортани на 1/3. В средней доле правого легкого и язычковых фрагментах левого легкого на фоне фиброзных тяжей визуализируются немногочисленные солидные очаги размером до 2–3 мм, вероятно, поствоспалительного характера. Инфильтративные изменения в легких не выявлены. Внутригрудные, подмышечные и подключичные лимфатические узлы не увеличены. В плевральных



Рис. 1. Эндофотограмма миелоидной саркомы гортани
Fig. 1. Endophotograph of myeloid sarcoma of the larynx

полостях жидкость не определяется. Костно-деструктивных изменений в зоне сканирования не обнаружено.

При ультразвуковом исследовании гортани и шеи выявлена бугристая опухоль размерами 37 × 33 × 24 мм, занимающая складочный и подскладочный отделы гортани справа, инфильтрирующая перстне-щитовидную мембрану, щитовидный и перстневидный хрящи, с локусами скудного кровотока при цветовом доплеровском сканировании. Справа в верхней трети шеи определяется узел размером до 9 мм в диаметре. Результаты цитологического исследования пунктата опухоли гортани и лимфатического узла № 30399–406: подозрение на злокачественное образование, неэпителиальную опухоль; пунктат из лимфатического узла шеи — подозрение на метастаз злокачественного новообразования.

Биопсия и гистологическое исследование амбулаторно не проводились в связи со стенозирующим характером опухоли. На основании проведенных исследований установлена распространенная опухоль гортани без морфологической верификации.

В клиническом анализе крови отмечено снижение уровня гемоглобина (107 г/л), количества эритроцитов ($3,86 \cdot 10^{12}/л$), лейкоцитов ($3,3 \cdot 10^9/л$), высокие показатели скорости оседания эритроцитов (СОЭ) (38 мм/ч).

С целью верификации диагноза 12.08.2021 выполнены трахеостомия, прямая микроларингоскопия и биопсия опухоли.

Результаты гистологического исследования № O14492_21_1: слизистая покрыта респираторным эпителием с подслизистой стромой, в которой расположены группы желез. Стратификация и дифференцировка эпителия сохранены, строма отечна. Отдельно расположены фрагментированные поперечно-полосатые мышечные волокна, между которыми определяется диффузный инфильтрат из монотипных небольших клеток с гиперхромными округлыми ядрами, равномерно распределенным хроматином, узкой светлой цитоплазмой

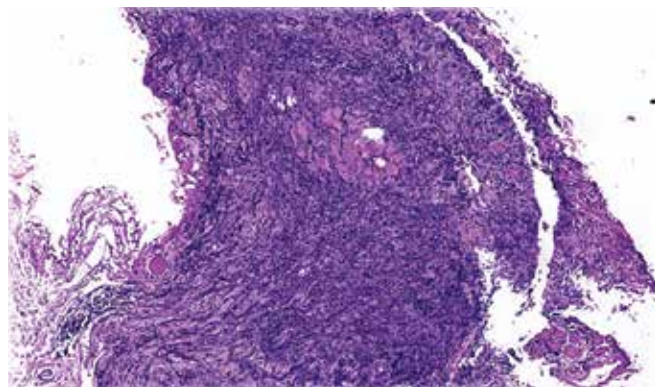


Рис. 2. Прижизненное гистологическое исследование опухоли. Опухолевый инфильтрат между мышечными волокнами. Окраска гематоксилином и эозином. ×5

Fig. 2. Antemortem histological examination of the tumor. Tumor infiltrate between muscle fibers. Hematoxylin and eosin staining. ×5

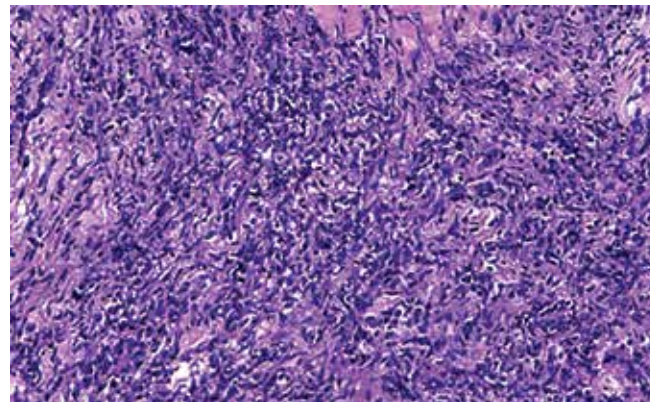


Рис. 3. Прижизненное гистологическое исследование опухоли. Опухолевый инфильтрат представлен монотипными округлыми клетками с гиперхромными вытянутыми ядрами, цитоплазма скудная. Окраска гематоксилином и эозином. ×20

Fig. 3. Antemortem histological examination of the tumor. Tumor infiltrate is represented by monomorphic round cells with hyperchromatic elongated nuclei, sparse cytoplasm. Hematoxylin and eosin staining. ×20

(рис. 2, 3). Заключение: морфологическая картина неходжкинской лимфомы с поражением мягких тканей гортани. С учетом клиничко-анамнестических данных (истинная полицитемия, JAK2+ от 2018 г. с трансформацией в постполицитемический миелофиброз в 2021 г.) рекомендована консультация в профильном (гематологическом) учреждении.

Препараты (№ K03236_21) проанализированы в Национальном медицинском исследовательском центре гематологии Минздрава России. В готовом препарате № 14492/21 — частицы слизистой оболочки, покрытой многослойным плоским эпителием, фрагменты фиброзно-мышечной ткани с деформированным опухолевым инфильтратом из небольших клеток с округло-овальными ядрами. При пересмотре готовых ИГХ-препаратов в опухолевых клетках отмечена отрицательная экспрессия CD3, BCL-6, CK8/18, CD56, MUM1. Данные клетки слабо экспрессируют CD45, индекс пролиферативной активности Ki-67 составляет до 50–60 % положительных клеток (на сохранных участках). Дополнительно на срезах с парафинового блока (диагностический материал скудный, с явлениями деформации) проведено ИГХ-исследование (№ 2786/21) с использованием антител к CD117, CD2, CD246 (ALK), CD3 (клон эpsilon), CD30, CD33, CD34, миелопероксидазе, рапСК (AE1/AE3), PAX5, синаптофизину, TdT. Проведена хромогенная *in situ* гибридизация с зондами к некодирующему РНК вируса Эпштейна–Барр. В ходе ИГХ-исследования (№ 2786/21) выявлено, что клетки опухолевого инфильтрата экспрессируют CD33 (мембранная реакция) и CD34, часть из них CD117-положительны (оценивались сохраненные фокусы опухолевого субстрата) (рис. 4, 5). Среди опухолевого субстрата рассеяны мелкие Т-клетки (CD2+, CD3+), визуализируются единичные мелкие В-клетки (PAX5+). С другими маркерами в опухолевых клетках реакции

негативны (при позитивной экспрессии на «внутренних» контролях).

Морфологическая картина и выявленный в ходе исследования иммунофенотип опухоли соответствует экстрамедуллярному субстрату острого лейкоза с миелоидной дифференцировкой/саркоме гемопоэтической природы (миелоидной саркоме). С учетом анамнестических данных и результатов гистологического исследования трепанобиоптата костного мозга (№ K1900/21) можно говорить о бластной трансформации постполицитемического миелофиброза с экстрамедуллярным поражением. Необходимо исследование костного мозга (миелограмма, определение иммунофенотипа опухоли с помощью проточной цитофлуориметрии).

По данным позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ), от 22.09.2021 в области гортани и гортаноглотки определяются мягкотканые массы размерами $54 \times 34 \times 75$ мм, которые распространяются в окружающие мягкие ткани. Образование субтотально обтурирует просвет гор-

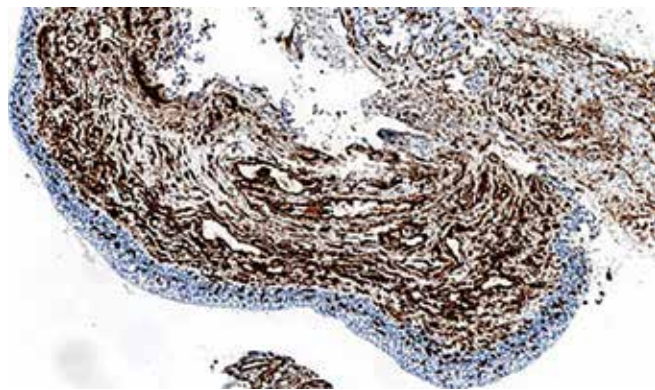


Рис. 4. Иммуногистохимическая реакция с антителами к CD34. Мембранная экспрессия в опухолевых клетках. $\times 5$

Fig. 4. Immunohistochemical reaction with anti-CD34 antibodies. Membrane expression in tumor cells. $\times 5$

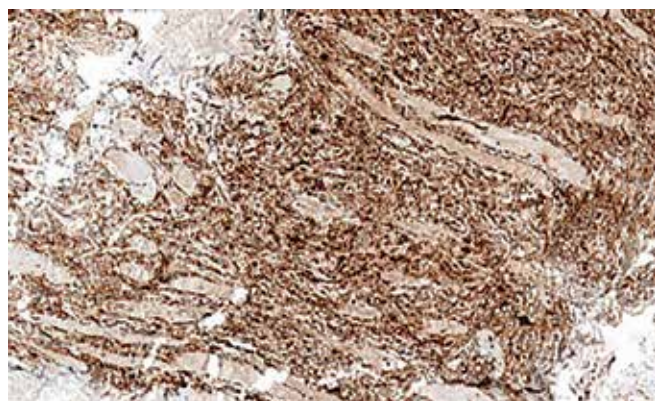


Рис. 5. Иммуногистохимическая реакция с антителами к CD117. Цитоплазматическая экспрессия в опухолевых клетках. $\times 2$

Fig. 5. Immunohistochemical reaction with anti-CD117 antibodies. Cytoplasmic expression in tumor cells. $\times 2$

тани в нижних отделах и проксимальный отдел трахеи. Установлена инвазия в правый рог щитовидного хряща и щитовидную железу.

По плевре справа, в правом реберно-позвоночном углу, на уровне Th₂–Th₄ определяются мягкотканые массы размерами 53×28 мм (максимальный стандартизованный уровень захвата (SUV_{max}) 80). Плевра слева утолщена.

Печень увеличена, краниокаудальный размер правой доли – 194 мм, структура не изменена. Селезенка увеличена: размеры $140 \times 54 \times 179$ мм.

В ходе ПЭТ-КТ выявлены патологическая метаболическая активность специфичной ткани неопластического характера в правой половине гортани, гортаноглотки, проксимальном отделе гортани, щитовидной железы. С 2 сторон плевры обнаружены объемное образование вторичного характера с гиперметаболизмом, распространенное вторичное поражение костей скелета с гиперметаболизмом, гепатоспленомегалия. В костях скелета субтотально в позвонках, грудине, ключице, лопатках, костях таза, верхних и нижних конечностях определяются смешанные метастатические очаги с гиперметаболизмом радиофармпрепарата, некоторые – с мягкотканым компонентом.

Пациент с 01.10.2021 по 11.11.2021 находился в гематологическом отделении с диагнозом: истинная полицитемия, JAK2+-мутация (от 2018 г.) (состояние после терапии гидроксикарбамидом), постполицитемический миелофиброз, фиброз стромы степени MF-2–3 при окрашке по Гомори (терапия руксолитинибом), трансформация в ОМЛ с экстрамедуллярной локализацией и поражением гортаноглотки, окружающих мягких тканей, плевры, костей скелета, трахеостома.

Этот клинический случай обсужден на врачебной комиссии. Было подтверждено, что наблюдается трансформация Ph-миелопролиферативного новообразования – истинной полицитемии – в постполицитемический миелофиброз, а также бластная трансформация в острый лейкоз с экстрамедуллярной локализацией. Рекомендовано проведение курса специфической терапии.

Данные анализа крови от 11.10.2021: гемоглобин – 102,4 г/л, эритроциты – $3,74 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты – $4,3 \times 10^9$ /л, абсолютное количество лимфоцитов – $0,608 \times 10^9$ /л, относительное количество лимфоцитов – 14,9 %, СОЭ – 58 мм/ч, общий белок – 76 г/л, лактатдегидрогеназа – 405,7 ед/л, гамма-глутамилтрансфераза – 85 ед/л, глюкоза – 7,77 ммоль/л, мочевины – 7,8 ммоль/л, мочевая кислота – 470 мкмоль/л, международное нормализованное отношение – 1,24.

По данным иммунофенотипирования костного мозга от 05.10.2021 иммунофенотип бластных клеток костного мозга (CD34+CD38+CD7–TaT–MPO+CD117+CD13+D33+CD15–HLA-DK+CD64–, CD4–, CD14–, CyтCD3–, CyтCD22–, CD79), что соответствует миелоидной линейной направленности в гейте CD45+ (бласты – 5,2 %).

По данным миелограммы от 05.10.2021 бластные клетки составили 7 % на фоне примеси периферической крови (пунктат разбавлен кровью). Согласно цитоморфологической картине можно предположить наличие начальных признаков появления в костном мозге клеток бластной миелоидной популяции, что соответствует ОМЛ при миелоидной саркоме.

При клинико-инструментальном обследовании установлено увеличение печени и селезенки.

В гематологическом отделении с 02.10.2021 по 08.10.2021 пациенту проведено лечение: венетоклакс в дозе 400 мг 1 раз в сутки, 0,9 % натрия хлорид в дозе 500 мг внутривенно капельно 7 дней (утро/вечер), аллопуринол в дозе 200 мг внутрь 3 раза в сутки, омепразол в дозе 20 мг 1 раз в сутки, ондансетрон в дозе 8 мг внутримышечно 1 раз в день, азацитидин в дозе 150 мг подкожно 1 раз в сутки.

Состояние пациента при выписке из стационара относительно удовлетворительное, беспокоит слабость, сознание ясное, дыхание жесткое, свободное через тра-

хеостому. Отмечаются незначительные боли при глотании. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка увеличены. Симптомов раздражения брюшины нет. Рекомендовано продолжить прием венетоклакса в дозе 400 мг в сутки, при возникновении болевого синдрома — применять нестероидные противовоспалительные средства.

Заключение

Описано редкое клиническое наблюдение распространенной миелоидной саркомы, возникшей в результате бластной трансформации постполицитемического миелофиброза как экстрамедуллярной манифестации ОМЛ с поражением гортани, гортаноглотки, трахеи, мягких тканей шеи, плевры, костей скелета. У пациента с клинической картиной карциномы гортани точная морфологическая диагностика с применением ИГХ-методов исследования позволила установить миелоидную саркому и изменить тактику лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Burns A. Observations of surgical anatomy, in Head and Neck. London: Royce, 1811. P. 364. Available at: https://pdfs.semanticscholar.org/9cc7/712605b042115331859c0b0e2a0e3691e1f7.pdf?_ga=2.44749924.1191947278.1653293850-735262139.1617541597.
- Кравцова Е.Н., Щетинина О.В. Миелоидная саркома в практике врача-оториноларинголога. Российская оториноларингология 2017;6:135–9. DOI: 10.18692/1810-4800-2017-6-135-139
- Kravtsova E.N., Shchetinina O.V. Myeloid sarcoma in the practice of otorhinolaryngologist. Rossiiskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology 2017;6:135–9 (In Russ.). DOI: 10.18692/1810-4800-2017-6-135-139
- Климашевский В.Ф., Морозова Е.В., Шашкова Н.Г. и др. Миелоидная саркома шейки матки как проявление рецидива острого миелоидного лейкоза. Вопросы онкологии 2006;1:102–4. Klimashevskii V.F., Morozova E.V., Shashkova N.G. et al. Myeloid sarcoma of the uterine cervix as presentation of acute myeloid leukemia. Voprosy onkologii = Oncology Issues 2006;1:102–4 (In Russ.).
- Blair-Johnson M., Fiedler T., Fenna R. Human myeloperoxidase: structure of a cyanide complex and its interaction with bromide and thiocyanate substrates at 1.9: a resolution. Biochemistry 2001;40(46):13990–7. DOI: 10.1021/bi0111808
- Heerema-McKenney A., Arber D.A. Acute myeloid leukemia. Hematol Oncol Clin North Am 2009;23(4):633–54. DOI: 10.1016/j.hoc.2009.04.003
- Hoover A.C., Anderson C.M., Hoffman H.T. et al. Laryngeal chloroma heralding relapse of acute myeloid leukemia. J Clin Oncol 2014;32(7):e18–21. DOI: 10.1200/JCO.2012.47.0047
- Ковригина А.М. Пересмотренная классификация ВОЗ опухолей гемопоэтической и лимфоидной ткани, 2017 (4-е издание): миелоидные неоплазии. Архив патологии 2018;80(6):43–9. DOI: 10.17116/patol20188006143
- Kovrigina A.M. A revised 4 edition WHO Classification of Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues, 2017: myeloid neoplasms. Arkhiv Patologii = Pathology Archive 2018;80(6):43–9. (In Russ.). DOI: 10.17116/patol20188006143
- Arber D.A., Brunning R.D., Orazi A. et al. Acute myeloid leukemia, not otherwise specified. In: WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. Ed. by S.H. Swerdlow, E. Campo, N.L. Harris et al. Lyon: IARC Press, 2008. P. 130–139. Available at: <https://www.cambridge.org/core/books/abs/diagnostic-bone-marrow-haematopathology/acute-myeloid-leukaemia/79CD7118FA51B89BBFF85431858E10D1>.
- Кассирский И.А., Алексеев Г.А. Клиническая гематология. 4-е изд. М.: Медицина, 1970. 799 с. Kassirsky I.A., Alekseev G.A. Clinical hematology. 4th ed. Moscow: Medicine, 1970. 799 p.
- Aboutalebi A., Korman J.B., Sohani A.R. et al. Aleukemic cutaneous myeloid sarcoma. Jurn Cutan Pathol 2013;40(12):996–1005. DOI: 10.1111/cup.12231
- Belknap A.R., Krause J.R. Myeloid sarcoma causing airway obstruction. Proc (Bayl Univ Med Cent) 2017;30(2):195–6. DOI: 10.1080/08998280.2017.11929583
- Dores G.M., Devesa S.S., Curtis R.E. et al. Acute leukemia incidence and patient survival among children and adults in the United States, 2001–2007. Blood 2012;119(1):34–43. DOI: 10.1182/blood-2011-04-347872
- Космос Д., Такач О., Адамеч З. и др. Описание случая лечения хлоромы облучением. Госпитальная медицина: наука и практика 2019;1(2):4–6. Kosmos D., Takach O., Adamech Z. et al. Case description treatment chloroma irradiation. Hospital'naya medicina: nauka i praktika = Hospital Medicine: Science and Practice 2019;1(2):4–6. (In Russ.).
- Horny H.P., Kaiserling E. Involvement of the larynx by hemopoietic neoplasms. An investigation of autopsy cases and review of the literature. Pathol Res Pract 1995;191(2):130–8. DOI: 10.1016/S0344-0338(11)80562-5
- Tan S.N., Gendeh H.S., Sani A., Mat-Baki M. Myeloid sarcoma: an unusual and rare laryngeal presentation. Int J Surg Case Rep 2016;21:99–103. DOI: 10.1016/j.ijscr.2016.02.012

Вклад авторов

А.Л. Кожанов: курация и ведение пациента, обзор литературы по теме статьи, написание текста статьи;

Л.Г. Кожанов: обзор литературы по теме статьи, написание текста статьи;

А.М. Ковригина, Н.С. Черноталова: патоморфологическое исследование, обзор литературы по теме статьи, написание текста статьи.

Authors' contribution

A.L. Kozhanov: curation and management of the patient, literature review on the topic of the article, article writing;

L.G. Kozhanov: literature review on the topic of the article, article writing;

A.M. Kovrigina, N.S. Chernotalova: pathomorphological research, literature review on the topic of the article, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Л.Г. Кожанов / L.G. Kozhanov: <https://orcid.org/0000-0003-2591-0951>

А.Л. Кожанов / A.L. Kozhanov: <https://orcid.org/0000-0002-4822-392X>

А.М. Ковригина / A.M. Kovrigina: <https://orcid.org/0000-0002-1082-8659>

Н.С. Черноталова / N.S. Chernotalova: <https://orcid.org/0000-0003-2411-5083>

Конфликт интересов. 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. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

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

Статья поступила: 23.05.2022. **Принята к публикации:** 22.09.2022.

Article submitted: 23.05.2022. **Accepted for publication:** 22.09.2022.

DOI: 10.17650/2222-1468-2023-13-1-116-125



Анапластический рак щитовидной железы: возможности онколога на сегодняшний день

А.Л. Пылев¹, Д.С. Романов^{1,2,3}, Н.В. Ласунин⁴, Д.А. Балаева^{2,3}, М.П. Казаков¹

¹ООО «Центр инновационных медицинских технологий»; Россия, 115191 Москва, Духовской пер., 22Б;

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

³ФГБУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России; Россия, 127473 Москва, Дедегатская ул., 20/1;

⁴ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России; Россия, 125047 Москва, 4-я Тверская-Ямская ул., 16

Контакты: Денис Сергеевич Романов romanovronc@gmail.com

Непрестанное развитие онкологии как науки в последние десятилетия и годы привело к заметному улучшению результатов лечения пациентов с различными злокачественными новообразованиями. Значимый вклад в это внесли и диагностика, и хирургия, и лучевая терапия, но его невозможно сравнить с прогрессом, достигнутым за счет совершенствования наших представлений о генетической структуре опухолей и основанных на данных представлениях достижений фармакологии, позволивших добиться качественно иных показателей продолжительности жизни онкологических больных. Названные достижения коснулись и такого серьезного и высоклетального заболевания, как анапластический рак щитовидной железы, к счастью, редко встречающегося в популяции. Данная работа посвящена возможностям применения ингибиторов контрольных точек в лечении этой патологии и увеличению ожидаемой продолжительности жизни пациентов.

Ключевые слова: анапластический рак щитовидной железы, ингибиторы контрольных точек, пембролизумаб, метастатическое поражение головного мозга

Для цитирования: Пылев А.Л., Романов Д.С., Ласунин Н.В. и др. Анапластический рак щитовидной железы: возможности онколога на сегодняшний день. Опухоли головы и шеи 2023;13(1):116–25. DOI: 10.17650/2222-1468-2023-13-1-116-125

Anaplastic thyroid cancer: current capabilities of an oncologist

A.L. Pylev¹, D.S. Romanov^{1,2,3}, N.V. Lasunin⁴, D.A. Balaeva^{2,3}, M.P. Kazakov¹

¹Center for Innovative Medical Technologies; 22B Dukhovskoy pereulok, Moscow 115191, Russia;

²Central Clinical Hospital of Russian Railways-Medicine; 2 Budayskaya St., Moscow 129128, Russia;

³A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia; 20/1 Delegatskaya St., Moscow 127473, Russia;

⁴N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Ministry of Health of Russia; 16 4th Tverskaya-Yamskaya St., Moscow 125047, Russia

Contacts: Denis Sergeevich Romanov romanovronc@gmail.com

Continuous development of oncology as a science in the last decades and years led to noticeable improvement in treatment outcomes for patients with various malignant tumors. Diagnostics, surgery, radiotherapy significantly contributed to this improvement, however they cannot be compared to the progress achieved through advancements in our knowledge of genetic structure of tumors and subsequent advancements in pharmacology which allowed to achieve qualitatively better survival in oncological patients. These advancements did not leave out such a serious and highly lethal, though fortunately rare, disease as anaplastic thyroid cancer. This article is dedicated to the possibilities of using checkpoint inhibitors in treatment of this pathology to increase expected life span of the patients.

Keywords: anaplastic thyroid cancer, checkpoint inhibitors, pembrolizumab, metastatic brain damage

For citation: Pylev A.L., Romanov D.S., Lasunin N.V. et al. Anaplastic thyroid cancer: current capabilities of an oncologist. Opuhohi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2023;13(1):116–25. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2023-13-1-116-125

Введение

Несмотря на успехи современных онкологических науки и практики, анапластический рак щитовидной железы (АРЩЖ) по-прежнему остается заболеванием с крайне плохим прогнозом и 100 %-ной летальностью [1]. Однако мы не вправе считать летальность абсолютной, поскольку во всех посвященных результатам лечения данной патологии работах, в которых медиана показателя общей выживаемости (ОВ) не была достигнута на момент анализа, сообщается о небольших периодах наблюдения, что не позволяет заявить об излечении пациента. Привычные нам показатели ОВ (медиана 5 мес [2, 3], 1-летняя выживаемость 20 % [3, 4], медиана для пациентов, у которых опухолевый процесс ограничен областью шеи, — 8 мес, при распространении процесса за пределы шеи — 3 мес [5], при выявлении метастазов в головной мозг — 1,3 мес), хотя и продолжают звучать во всех современных исследованиях, тем самым оттеняя достигнутые в них результаты, более не должны быть ориентиром в эпоху, когда рекомендации по лечению больных АРЩЖ не исчерпываются хирургией, лучевой терапией и химиотерапией и основываются на результатах молекулярно-генетических исследований опухоли. Национальная всеобщая онкологическая сеть (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) США предлагает учитывать влияние некоторых комбинаций лекарственных препаратов на конкретные, определяемые молекулярно-генетическим способом мутации, в частности:

- дабрафениба и траметиниба — на мутацию V600E в гене *BRAF*;
- ларотректиниба или энтректиниба — на слияние генов *NTRK*;
- селперкатиниба и пралсетиниба — на мутацию в генах *RET*.

Кроме того, сообщается о возможной значимости слияния генов *ALK* с указанием на редкость этой мутации у пациентов с АРЩЖ. Следует отметить исследования российских онкологов, посвященные эффективности применения таргетной терапии у больных АРЩЖ с мутацией р. V600E в гене *BRAF*, которые получали эффективное лечение комбинациями дабрафениб + траметиниб и вемурафениб + кобиметиниб [6, 7].

В первом случае удалось добиться лишь разнонаправленной динамики, выразившейся в заметном уменьшении метастазов в легких и продолжении роста первичной опухоли, что стало причиной смерти пациентки. Во втором случае продолжительность жизни больной превысила 12 мес от момента постановки диагноза, но распространенность процесса была меньшей (хотя установленная стадия IVB (cT2N1aM0) небесспорна с учетом наличия очага в правом легком, регрессировавшего на фоне проведения таргетной терапии). После 3 мес неoadьювантной таргетной терапии коллегам удалось выполнить резекцию R0 первичной

опухоли. Эти результаты хорошо коррелируют с данными об эффективности комбинации анти-*BRAF*- и анти-*MEK*-ингибиторов у пациентов с мутацией в гене *BRAF* исследования V. Subbiah и соавт., в рамках которого 1-летняя ОВ достигла 80 % [8].

Также NCCN полагает целесообразным изучение мутационной нагрузки опухоли (tumor mutational burden, TMB), основываясь на результатах исследования II фазы KEYNOTE-158, где среди 105 пациентов с выявленным TMB-H-статусом (high tumor mutation burden) (≥ 10 Mut/Mb) были 2 больных раком ЩЖ [9]. Нет сомнений, что у пациентов с TMB-H, микросателлитной нестабильностью и экспрессией лиганда рецептора программируемой клеточной гибели 1 (PD-L1), стоит ожидать ответа на иммунотерапию ингибиторами контрольных точек. Однако, на наш скромный взгляд, гораздо лучшую эффективность иммунотерапии у пациентов с АРЩЖ демонстрирует опубликованное в 2020 г. исследование J. Capdevila и соавт., в котором в качестве лекарственного агента использовался PD-1-ингибитор спартализумаб [10]. В него были включены 42 пациента с АРЩЖ, 28 из которых имели положительный статус PD-L1. Именно у этих больных зафиксирован ответ на лечение с частотой в 29 % (8/28), включая 3 случая с полным ответом и 5 — с частичным; при этом ответ был лучше у пациентов с PD-L1 ≥ 50 % и составил 35 % (7/17). Однолетняя ОВ в PD-L1-позитивной когорте больных составила 52,1 %; при этом статистически достоверной разницы между группами PD-L1 ≥ 50 % и PD-L1 ≥ 1 —49 % не выявлено; медиана данного показателя в них достигнута не была в отличие от группы PD-L1 < 1 %, где этот показатель составил 1,6 мес (1,0—19,6 мес). Ни у кого из пациентов с отрицательным PD-L1-статусом не наблюдалось ответа на иммунотерапию. Авторы исследования не обнаружили влияния факта наличия или отсутствия мутации в гене *BRAF* на ответ на иммунотерапию. Наиболее частыми побочными эффектами иммунотерапии были диарея (12 % случаев), зуд (12 % случаев), повышенная утомляемость (7 % случаев) и повышение температуры тела (7 % случаев). У 3 пациентов в качестве маркера потенциального ответа АРЩЖ на иммунотерапию отмечен статус PD-L1. Данные о частоте развития побочных эффектов иммунотерапии частично представлены в анализе L. Ma и соавт. 2020 г. [11]. Сведения о частоте встречаемости экспрессии PD-L1 у пациентов с АРЩЖ сильно различаются: от 28,6 %, что превышает значение этого параметра у пациентов с высокодифференцированными опухолями щитовидной железы (ЩЖ) [12], до 70—90 % [13]. Что касается возможности применения ингибиторов CTLA-4, то исследования эффективности ипилимумаба у больных АРЩЖ пока не завершены, но у нас есть — пусть пока и основанные на генетических особенностях АРЩЖ — предпосылки к тому, чтобы рассчитывать на возможность

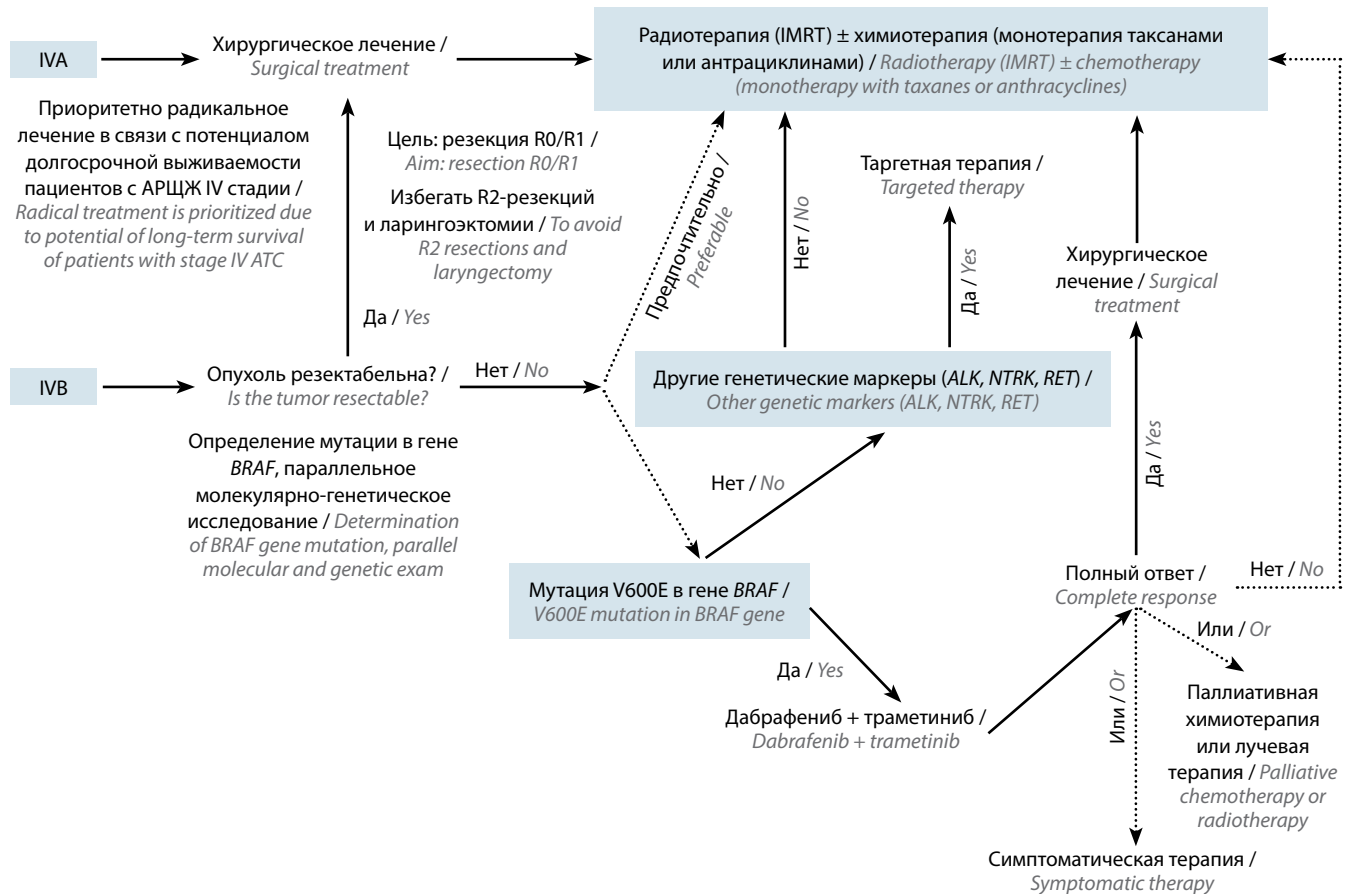


Рис. 1. Алгоритмы лечения пациентов с анапластическим раком щитовидной железы (АРЩЖ) IVA и IVB стадий. IMRT – радиационная терапия модулированной интенсивности

Fig. 1. Treatment algorithms for patients with stage IVA and IVB anaplastic thyroid cancer (ATC). IMRT – intensity modulated radiotherapy

использования препаратов данной группы у этих пациентов [14].

На основе современных достижений онкологии в 2021 г. Американская тиреологическая ассоциация (American thyroid association, ATA) разработала алгоритмы лечения АРЩЖ разных стадий (рис. 1, 2) с пометками: «лечение в рамках клинических исследований настоятельно рекомендуется, если доступно» и «лучшая поддерживающая терапия/хоспис могут потребоваться в любой точке алгоритма» (исходя, вероятно, из возможности резкого ухудшения клинической ситуации у пациента с АРЩЖ) [15].

Как мы можем видеть, в отличие от рекомендаций NCCN, в рекомендациях ATA наличие экспрессии PD-L1 рассматривается в качестве показания для назначения иммунотерапии пембролизумабом или его аналогами. Наш клинический пример также демонстрирует эффективность анти-PD-1-иммунотерапии у пациента с АРЩЖ.

Клинический случай

Пациент М., 42 лет, летом 2020 г. отметил периферические тянущие боли в горле с иррадиацией в эпига-

стрий, «пульсацию» и боли в ушах. По данным флюорографии выявлено образование правого легкого.

В ходе компьютерной томографии (КТ) от 07.04.2021 в S₄ правого легкого обнаружен опухолевый узел размерами до 1,8 × 1,5 см, а также отмечено увеличение левой доли ЩЖ до 4,4 × 3,4 см, контуры которой были нечеткими, а структура – неоднородной, преимущественно пониженной плотности. 12.05.2021 выполнена тиреоидэктомия с центральной лимфаденэктомией.

По результатам гистологического и иммуногистохимического (ИГХ) исследований выявлен узел размерами до 6,0 × 3,5 × 2,0 см, занимающий практически весь объем левой доли ЩЖ с распространением на перешеек. Представлен инвазивным раком с признаками сосудистой и экстракапсулярной инвазий, без метастазов в 12 исследованных лимфатических узлах (ЛУ), но с участками роста низкодифференцированного рака с признаками сосудистой инвазии во фрагменте ткани паращитовидной железы в материале с маркировкой «паратрахеальные ЛУ слева» и опухолевыми эмболами в просветах отдельных тонкостенных капиллярных сосудов и сосудов мышечного типа в материале с маркировкой «паратрахеальная клетчатка с ЛУ». При пересмотре гистологического

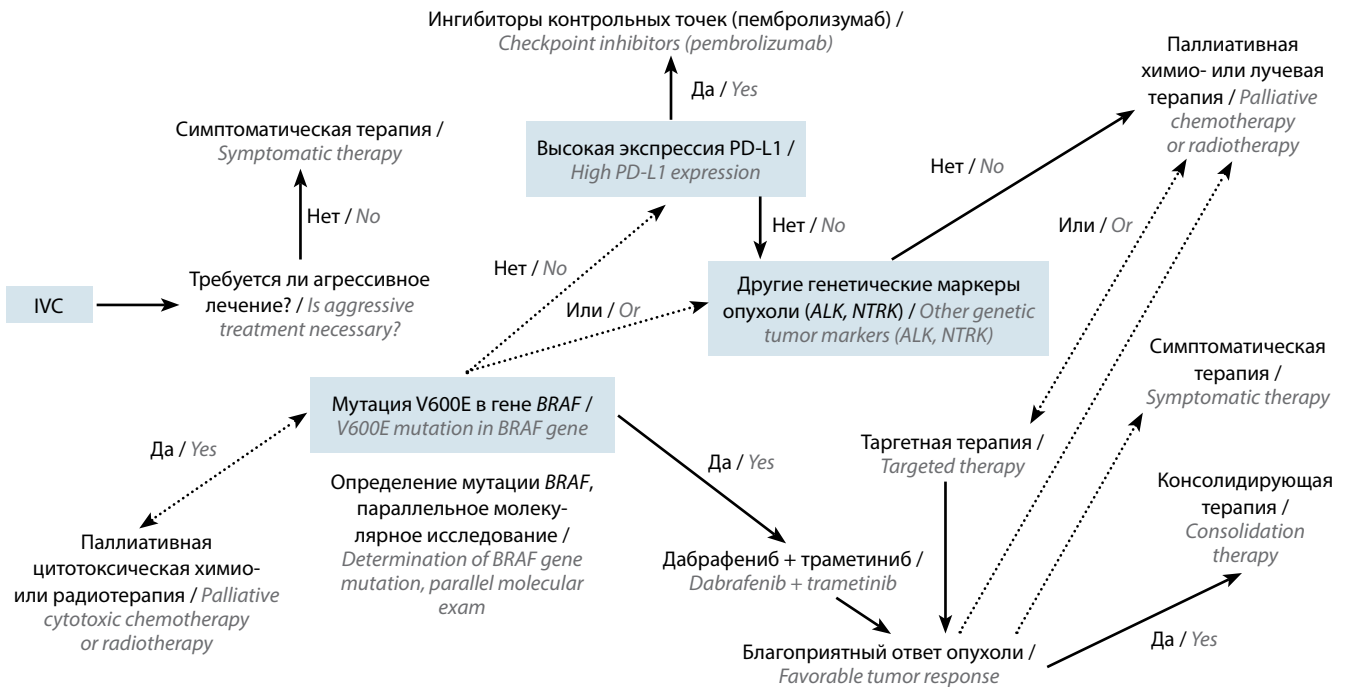


Рис. 2. Алгоритмы лечения пациентов с анапластическим раком щитовидной железы IVC стадии. PD-L1 – лиганд рецептора программируемой клеточной гибели 1

Fig. 2. Treatment algorithms for patients with stage IVC anaplastic thyroid cancer. PD-L1 – programmed cell death ligand-1

исследования (22.05.2021) и ИГХ-исследования (15.06.2021) в другом медицинском учреждении диагностирован низкодифференцированный рак (клетки опухоли экспрессируют TTF1, отдельные – мультицитокератин; не экспрессируют тиреоглобулин, кальцитонин, паратиреоидный гормон) с участками некроза и фиброза, прорастанием ткани ЩЖ до прилегающих волокон скелетных мышц, с ростом во фрагментах ткани паращитовидной железы и с участками некротических и некробиотических изменений во фрагменте опухолевой ткани тимуса, без метастазов в 13 исследованных фрагментах ЛУ.

В ходе молекулярно-генетического исследования от 11.06.2021 мутации V600E и V600K в гене BRAF, G12A, G12C, G12D, G12R, G12S, G12V, G13D в гене KRAS и G12C, G12D, G12S, G13D, G13R, Q61K, Q6L, Q6R в гене NRAS не обнаружены.

По данным КТ от 08.07.2021 в сравнении с данными КТ от 07.04.2021 отмечено увеличение размеров образования в S₄ правого легкого с 1,8 до 3,5 см. На шее слева в ложе удаленной ЩЖ визуализированы ЛУ до 0,7 см по короткой оси. 13.07.21 проведен курс системной радиойодтерапии (4 Гбк).

По данным однофотонной эмиссионной КТ от 15.07.2021 выявлены сливающиеся округлой формы очаги повышенного накопления радиофармпрепарата (РФП) (27 %) в передних отделах нижней трети шеи справа от срединной линии (по КТ – мягкотканное образование (остаточная ткань железы) до 1,2 см в ложе удаленной ЩЖ в правой надключичной области). В S₄ правого легкого обнару-

жен очаг размером до 3,7 см, не накапливающий РФП. 06.08.2021 выполнена атипичная резекция средней доли правого легкого.

По результатам гистологического исследования и ИГХ-исследования от 17.08.2021 опухоль правого легкого, врастающая в стенку мелкого бронха, более всего соответствует метастазу АРЩЖ (рапСК – слабая и умеренная цитоплазматическая реакция в части клеток, ЕМА – выраженная цитоплазматическая и мембранная реакция в части клеток; СЕА – слабая цитоплазматическая реакция в некоторых клетках; РАХ-8 – умеренная и выраженная ядерная реакция в большинстве клеток, экспрессия СК5/6 и СК8/18 – в большинстве клеток; СК19 – слабая и умеренная реакция в единичных клетках; напсин А, десмин, S100, аSMA, TTF-1 – нет реакции; Ki-67 – 50 %), отличающегося от опухоли ЩЖ (экспрессия тиреоглобулина – слабая и умеренная в части клеток, СК19 – очаговая в немногочисленных клетках, РАХ-8 – ядерная в большинстве клеток, TTF-1 – слабая в части клеток, СК5/6 – в некоторых клетках, СК8/18 – в большинстве клеток).

По данным позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с КТ (ПЭТ-КТ), с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой (¹⁸F-ФДГ) от 26.08.2021 в ретротрахеальной области слева, на уровне нижнего края перстневидного хряща, обнаружено нечетко дифференцирующееся от окружающих тканей слабо накапливающее контрастный препарат по контуру образование размерами до 1,2 × 1,0 см (максимальный стандартизированный уровень накопления (SUV_{max}) = 11,4), по левому контуру пластинки

щитовидного хряща — аналогичное образование размерами до $1,0 \times 0,7$ см ($SUV_{max} = 8,4$). Лимфатический узел передней верхней яремной группы слева размером до $0,9$ см по короткой оси ($SUV_{max} = 11,5$), остальные ЛУ шеи размером до $0,7$ см по короткой оси не накапливали РФП. В S_6 правого легкого по ходу междолевой плевры определялось образование размерами до $1,2 \times 0,9$ см ($SUV_{max} = 12,9$) с тяжами к междолевой и костальной плевре, в задних отделах S_6 справа — узелок размерами до $0,9 \times 0,8$ см ($SUV_{max} = 3,0$), в S_3 справа и в периферических отделах $S_{1/2}$ слева — узелки размером до $0,2$ см. В перикардиальной жировой клетчатке справа определялся ЛУ до $1,0 \times 0,8$ см ($SUV_{max} = 9,2$). В области резекции правого легкого выявлена зона фиброза размерами до $4,4 \times 2,9$ см ($SUV_{max} = 4,6$); подкожно-жировая клетчатка передней грудной стенки справа на этом уровне уплотнена ($SUV_{max} = 7,0$) — вероятно, реактивные послеоперационные изменения.

Молекулярно-генетическое исследование от 31.08.2021 (опухоль правого легкого): соматические мутации с.1799T>A p.V600E и с.1798_1799delGTinsAA/AG p.V600K/R в 600-м кодоне 15-го экзона гена BRAF не обнаружены.

В ходе ультразвукового исследования (УЗИ) от 02.09.2021 паратрахеально справа визуализированы ЛУ размерами до $0,7 \times 0,4$ см с усиленным кровотоком (метастатические? реактивные?), слева в ложе удаленной ЩЖ — узловые образования с очень нечеткими контурами и умеренным кровотоком размерами до $1,6 \times 1,0$; $1,0 \times 0,7$ и $2,3 \times 1,2$ см (рецидив). В верхней трети шеи кпереди от сосудов определялся передний верхний яремный ЛУ размерами до $1,3 \times 1,0$ см с неровными контурами, от которого в левую подчелюстную область отходил тяж размерами до $1,7 \times 0,7$ см.

По данным УЗИ от 22.09.2021 отмечена некоторая отрицательная динамика в виде увеличения размеров опухолевых узлов в ложе удаленной левой доли ЩЖ до $2,3 \times 1,2$ и $1,2 \times 0,9$ см. В верхней трети шеи слева определялись единичные ЛУ размерами до $2,2 \times 1,0$ см, паратрахеально справа — ЛУ размерами до $0,7 \times 0,4$ см; ранее описанный подчелюстной ЛУ не визуализировался.

В ожидании молекулярно-генетического исследования других параметров опухоли и исходя из риска обнаружения отрицательного статуса PD-L1 и отсутствия слияния генов NTRK планировалось проведение послеоперационного курса химиолучевой терапии на область лимфатического коллектора шеи и ложе удаленной ЩЖ, однако у пациента резко появились и стали нарастать нарушения координации движений и одышка. По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) от 25.09.2021 в левой теменной доле на границе с левой затылочной долей выявлен метастаз размерами до $2,3 \times 2,2 \times 2,3$ см с кистозными включениями, окруженный зоной перифокального отека. По данным топометрической КТ у пациента также обнаружен правосторонний гидроторакс (рис. 3), который был дренирован 28.09.2021. По данным УЗИ от 30.09.2021 вокруг нижнего края правого легкого

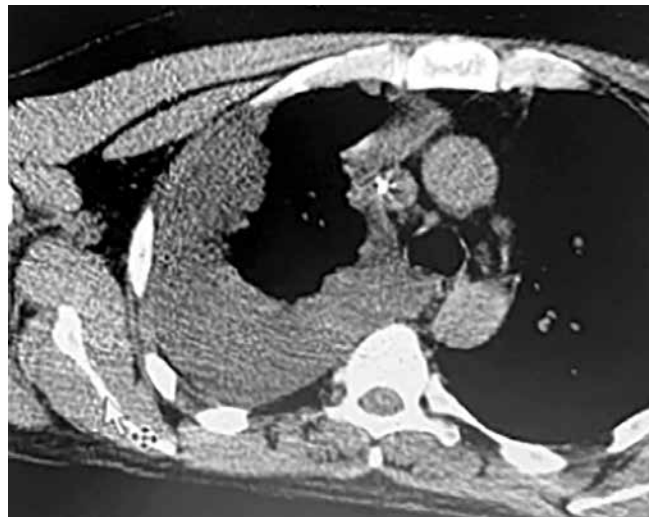


Рис. 3. Топометрическая компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки от 27.09.2021. Правосторонний гидроторакс, не выявленный в ходе КТ от 17.09.2021

Fig. 3. Topometric computed tomography (CT) of thoracic organs from 27.09.2021. Right-side hydrothorax not observed during CT on 17.09.2021

в плевральной полости определялась полоска жидкости толщиной до $0,9$ см (~100 мл), а в плевральной полости между передней и задней лопаточными линиями — неоднородные аваскулярные массы толщиной до $3,6$ см (фибрин? карциноматоз плевры?).

С 27.09.2021 проведен паллиативный курс дистанционной лучевой терапии на весь головной мозг (разовая очаговая доза (РОД) 3 Гр; суммарная очаговая доза (СОД) 30 Гр — по 08.10.2021) и на ЛУ шеи слева и ложе удаленной ЩЖ (РОД 3 Гр; СОД 33 Гр — по 11.10.2021) в комбинации с введениями цисплатина в дозе 40 мг/м^2 29.09.2021 и 06.10.2021, который прекращен из-за развития лучевого эзофагита. Отмечена положительная динамика по данным МРТ от 17.10.2021 (уменьшение размеров метастаза в левой теменной доле до $1,3 \times 1,4 \times 1,4$ см и зоны перифокального отека с $2,2$ до $1,0$ см) и от 23.10.2021 (уменьшение размеров метастаза до $1,3 \times 1,3 \times 1,2$ см, зоны перифокального отека — до $0,7$ см), а также УЗИ от 18.10.2021 (слева в верхней трети шеи кпереди от сосудов определялся гипоехогенный ЛУ размерами до $1,3 \times 0,8$ см, слева по ходу сосудов — ЛУ размерами до $0,5 \times 0,3$ см с гипоехогенным ободком, справа — паратрахеальный ЛУ размерами до $0,4 \times 0,35$ см; слева в ложе удаленной ЩЖ крайне нечетко визуализировались неоднородные узловые образования размерами до $0,9 \times 0,5$ и $1,8 \times 0,8$ см). Ультразвуковое исследование от 09.11.2021 показало полный ответ на терапию. Было решено дополнить облучение всего головного мозга проведением курса стереотаксической радиохирургии в редуцированной дозе на солитарный метастаз, который был выполнен 27.10.2021 (РОД 15 Гр; СОД 15 Гр).

Согласно данным ИГХ-исследования от 30.09.2022: PD-L1 — позитивное окрашивание опухолевых клеток,

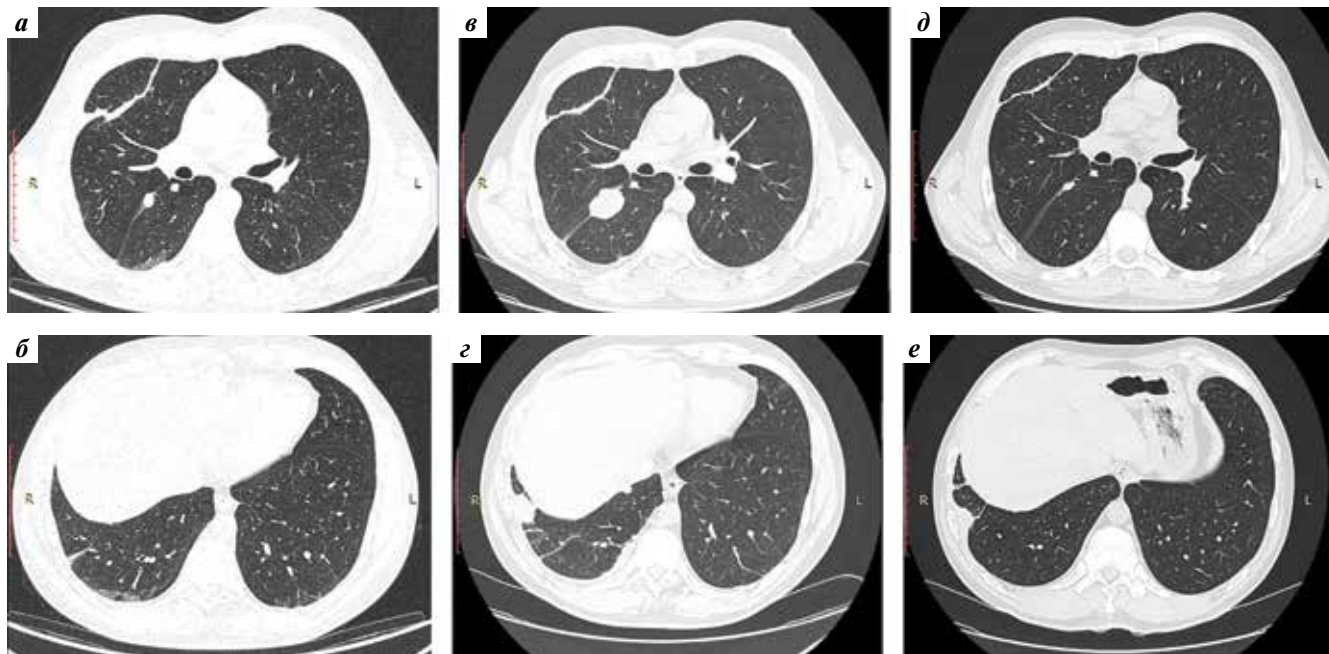


Рис. 4. Компьютерная томография органов грудной клетки от 26.08.2021 (а, б), 17.09.2021 (в, г) и 21.02.2022 (д, е). Метастазы в правом легком
Fig. 4. Computed tomography of thoracic organs from 26.08.2021 (a, б), 17.09.2021 (в, г) and 21.02.2022 (д, е). Metastases in the right lung

TPS – 99 %; рапTRK – отсутствие экспрессии в клетках опухоли.

С 13.10.2021 по настоящее время проводится иммунотерапия пембролизумабом с положительной динамикой при сравнении данных КТ от 02.12.2021 и от 21.02.22. В ложе удаленной ЩЖ выявлено линейное уплотнение без наличия явных гиперваскулярных узловых образований; отмечено уменьшение размеров жидкостных образований по междолевой плевре S_5 правого легкого с $7,0 \times 3,5$ до $4,6 \times 2,2$ см и по малой междолевой плевре на уровне S_6 с $3,0 \times 1,5$ до $1,3 \times 0,8$ см (рис. 4). По костальной плевре нижней доли правого легкого определены аналогичные узловых образований размерами до $3,0 \times 1,5$ см, которые не визуализировались ранее на фоне гидроторакса; по междолевой плевре S_5 левого легкого сохранялся очаг размерами до 0,2 см. Положительная динамика показана и по данным ПЭТ-КТ от 27.04.2022: справа между щитовидным и черпаловидным хрящами очаг накопления РФП ($SUV_{max} = 5,5$) – без изменений (по данным КТ – вероятно, неспецифической природы); размеры жидкостного образования по медиастинальной плевре S_5 уменьшились с $4,6 \times 2,2$ до $4,0 \times 2,2$ см ($SUV_{max} = 2,2$), по малой междолевой плевре в S_6 – с $1,3 \times 0,8$ до $1,2 \times 0,7$ см, узловое утолщение по правой междолевой плевре – с $0,8$ до $0,7$ см ($SUV_{max} = 3,4$), на уровне VII межреберья – с $1,1 \times 0,6$ до $1,0 \times 0,6$ см ($SUV_{max} = 4,5$), в VIII–IX межреберьях – с $3,1 \times 1,7$ до $2,1 \times 1,6$ см ($SUV_{max} = 8,3$), по медиастинальной плевре на уровне $S_{3/5}$ – с $2,3 \times 0,8$ до $1,5 \times 0,6$ см ($SUV_{max} = 4,5$).

Несмотря на положительную динамику в отношении метастазов по плевре по данным КТ и ПЭТ-КТ

у пациента в апреле 2022 г. появились жалобы на выраженный болевой синдром в спине и ребрах справа, очевидно, ассоциированный с метастатическим поражением плевры.

С 28.04.2022 по 13.05.2022 проведен курс дистанционной лучевой терапии на область метастазов по плевре правого легкого, являющихся причиной развития болевого синдрома (РОД 4 Гр; СОД 48 Гр).

По данным КТ от 11.06.2022 в сравнении с данными ПЭТ-КТ от 27.04.2022 отмечена разнонаправленная динамика изменений в правом легком: по малой междолевой плевре S_6 сохранялось жидкостное скопление размерами до $1,2 \times 0,7$ см, слабоинтенсивно накапливающее контрастный препарат по периферии; размеры жидкостного образования по медиастинальной плевре S_5 уменьшились с $4,0 \times 2,2$ до $3,9 \times 1,9$ см; по париетальной плевре в области нижнего края V ребра сохранялся узелок размерами до $0,5 \times 0,7$ см, у нижнего края VII ребра – до $1,5 \times 0,4$ см (ранее – $1,0 \times 0,6$ см), на уровне VIII–IX межреберных промежутков – до $1,1 \times 2,4$ см (с известковыми включениями, ранее – $1,6 \times 2,1$ см), на уровне S_{3-5} – до $1,8 \times 0,6$ см (ранее – $1,5 \times 0,6$ см). По данным КТ от 13.07.2022 выявлена положительная динамика в виде уменьшения жидкостных образований до $1,0 \times 0,7$ и $3,5 \times 1,7$ см и метастазов по плевре на уровне VIII–IX межреберных промежутков и в области нижнего края V ребра – с $1,1 \times 2,4$ до $1,0 \times 1,7$ см (при этом отмечено увеличение толщины серповидной зоны пониженной плотности в субкапсулярной области S_{7-8} печени с $0,8$ до $2,1$ см – зоны постлучевых изменений) и с $0,5 \times 0,7$ до $0,25$ см соответственно. Согласно результатам КТ от 17.10.2022 также не было

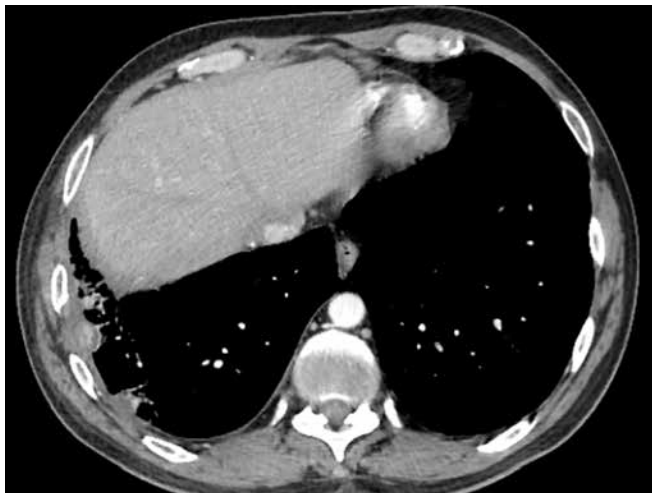


Рис. 5. Компьютерная томография органов грудной клетки от 17.10.2022. Формирующаяся зона постлучевого фиброза в области облучения метастазов по плевре правого легкого

Fig. 5. Computed tomography of thoracic organs from 17.10.2022. A region of radiation-induced fibrosis is forming in the area of metastases irradiation in the right lung pleura

обнаружено отрицательной динамики в грудной клетке (рис. 5).

Параллельно с этим у пациента наблюдалась прогрессирующая отрицательная динамика в отношении метастаза в головном мозге, сначала невыраженная. По данным МРТ от 13.11.2021 выявлено некоторое увеличение размеров метастаза с $1,3 \times 1,3 \times 1,2$ см до $1,4 \times 1,2 \times 1,3$ см с уменьшением толщины перифокального отека с $0,7$ до $0,4-0,5$ см, а по данным МРТ от 14.03.2022 – увеличение зоны перифокального отека с $0,4-0,5$ см до $0,7-1,0$ см вокруг очага размерами $1,2 \times 1,1 \times 1,2$ см (рис. 6). 22.06.22 у пациента был зафиксирован эпизод нарушения координации движений и спутанности сознания; по данным МРТ от 22.06.22 в сравнении с данными МРТ от 14.03.22 выявлено увеличение размеров очага в головном мозге с $1,1 \times 1,0 \times 1,0$ до $1,9 \times 1,6 \times 1,8$ см, а зоны перифокального отека вокруг него – с $2,8 \times 2,2 \times 2,0$ до $5,6 \times 4,1 \times 4,6$ см (рис. 7).

Симптоматика была купирована проведением дегидратационной терапии дексаметазоном; пациенту рекомендовано выполнение ПЭТ-КТ головного мозга

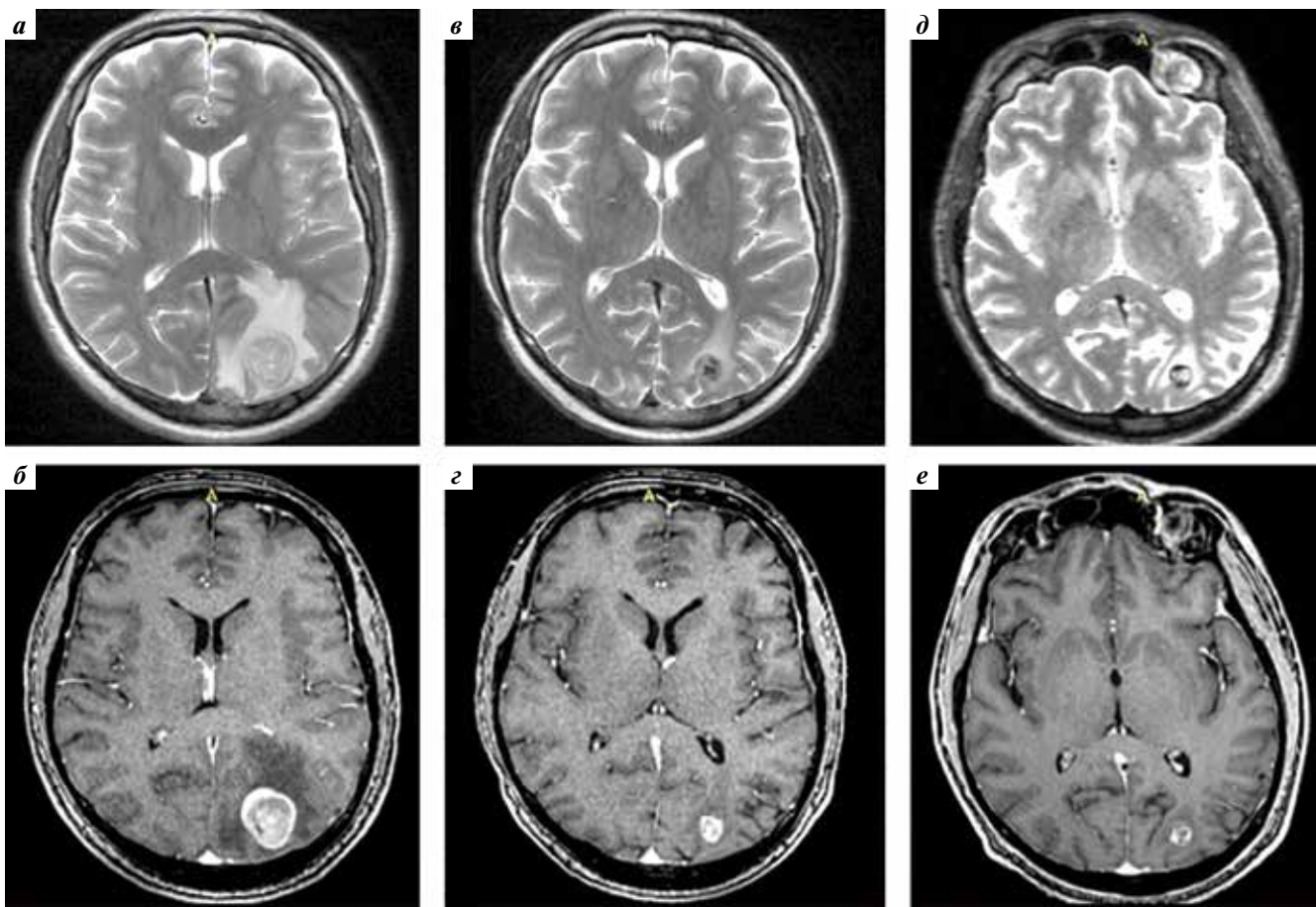


Рис. 6. Магнитно-резонансная томография головного мозга от 25.09.2021 – до начала лечения (а, б), от 17.10.2021 – после окончания облучения всего головного мозга (в, г) и от 14.03.2022 (д, е). Последовательное уменьшение размеров метастаза

Fig. 6. Magnetic resonance imaging of the brain from 25.09.2021 – prior to treatment (a, b), from 17.10.2021 – after whole-brain radiation (в, г), and from 14.03.2022 (д, е). Gradual decrease in metastasis size

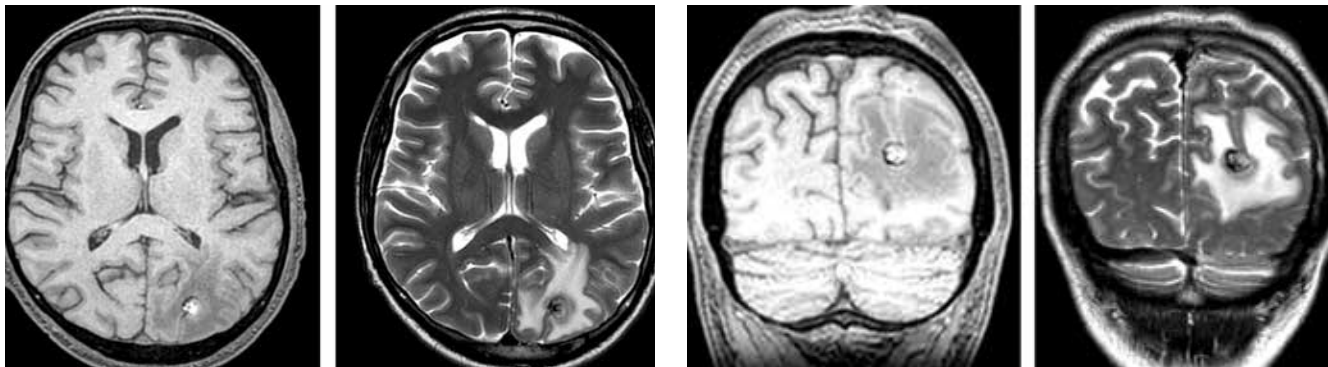


Рис. 7. Магнитно-резонансная томография головного мозга от 22.06.2022. Радионекроз тканей головного мозга на месте облученного метастаза
 Fig. 7. Magnetic resonance imaging of the brain from 22.06.2022. Radiation necrosis of the brain tissues at the site of metastasis irradiation

с ^{18}F -этилтирозином или ^{11}C -метионином для дифференциации продолженного роста метастаза и постлучевого некроза. Заключение после ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФЭТ от 12.07.2022: «с учетом динамики количественных показателей TBR изменения соответствуют смешанным с преобладанием опухолевых».

С учетом данных ПЭТ-КТ, отсутствия резервов лучевого лечения в этой области и вариантов потенциально эффективной системной терапии пациенту рекомендовано хирургическое удаление образования, что и было выполнено 12.08.2022. Результаты гистологического исследования: лучевой некроз без убедительных признаков наличия опухолевых клеток.

Пациенту непрерывно в течение 15 мес проводили иммунотерапию пембролизумабом, прерванную в феврале 2023 г. из-за заболевания коронавирусной инфекцией. В ходе последнего на момент написания статьи контакта, который состоялся 06.04.2023, больной сообщил о сохраняющихся колющих болях в правом боку при зевании и кашле, а также о том, что ему проводится дифференциальная диагностика выявленных по данным КТ изменений в легких (прогрессирование заболевания или воспалительные изменения).

Итак, по прошествии 23 мес после удаления опухоли ЩЖ и 18 мес с момента выявления метастаза в головном мозге пациент жив.

Таким образом, применение современной иммунотерапии ингибитором контрольных точек, а именно пембролизумабом, основанное на результатах экспрессии PD-L1, в сочетании с дистанционной лучевой терапией привело к достижению у данного больного АРЩЖ продолжительности жизни более 1 года после выявления метастаза в головном мозге. В доступной российской и зарубежной литературе ранее не сообщалось о столь длительной продолжительности жизни пациентов с идентичной клинической ситуацией.

Обсуждение

Представленный клинический пример хорошо иллюстрирует потенциальную эффективность иммуно-

терапии ингибиторами контрольных точек у пациентов с высоким уровнем экспрессии PD-L1. Что касается индивидуальных особенностей лечения данного больного, стоит обратить внимание на несколько моментов.

Во-первых, прошло много времени до постановки окончательного диагноза. Операция по удалению первичной опухоли была выполнена 12.05.2021, по удалению метастаза в правом легком, воспринимаемого на тот момент как независимая опухоль, — 06.08.2021, диагноз «анапластический рак» установлен 17.08.2021, а факт наличия высокой экспрессии PD-L1 — лишь 30.09.2021. К счастью, мы можем полагать, что задержка в диагностике заболевания не стала для пациента фатальной, однако в иной ситуации больной мог не успеть получить ожидаемого эффекта от начатой только в октябре иммунотерапии. Кроме того, трудности с постановкой верного диагноза привели к проведению не столь нужного в данной ситуации курса системной радиойодтерапии, хотя это не совсем бесспорно с учетом различий в морфологическом строении первичной опухоли и метастаза в легком.

Во-вторых, следует обратить внимание на агрессивное начало лечения после постановки верного диагноза и получения первых данных молекулярно-генетических исследований. Пациент обратился к нам лишь в сентябре 2021 г., когда его физическое состояние стало прогрессивно ухудшаться, а данные обследований показали резкое увеличение размеров метастазов в правом гемитораксе всего за 3 нед. Более того, за прошедшие с 17.09.2021 (контрольная КТ органов грудной клетки) до 27.09.2021 (топометрическая КТ) дни у больного усугубился массивный и симптомный правосторонний гидроторакс. Нами было принято решение не дожидаться результатов исследований экспрессии PD-L1 и слияния генов *NTRK* и начать лечение в максимально доступном согласно имеющейся информации объеме. С учетом данных о формировании рецидивных опухолей в области операции на шее мы запланировали и провели курс химиолучевой терапии на область ЛУ шеи и ложе удаленной ЩЖ, который был завершён

тогда, когда выраженность ожидаемого лучевого эзофагита достигла II степени и пациент был готов начать иммунотерапию.

В-третьих, следует учитывать метастатическое поражение головного мозга. Не существует единых правил лечения пациентов с метастазами АРЩЖ в веществе головного мозга ввиду редкости заболевания, еще большей редкости метастатического поражения данного органа (до 5 % всех больных АРЩЖ) и неблагоприятного прогноза. В частности, в соответствующем разделе упомянутых выше рекомендаций АТА 2021 г. содержатся лишь 3 касающихся данной темы постулата, и все — с пометкой о низком качестве доказательности: «мы рекомендуем МРТ головного мозга на этапе постановки диагноза в качестве элемента оценки распространенности процесса и при появлении неврологической симптоматики», «мы рекомендуем назначать пациентам с признаками отека вещества головного мозга дексаметазон в суточной дозе 4–16 мг», «пациент с метастазами АРЩЖ в головном мозге должен быть направлен на консультацию нейрохирурга/радиотерапевта». Лечение больных с АРЩЖ с метастазами в головном мозге посвящено не так уж много исследований. А.С. Chiu и соавт. в 1997 г. [16] представили данные о 47 больных раком ЩЖ с метастатическим поражением головного мозга, среди которых были 11 пациентов с АРЩЖ, указав, что подобное поражение развивается у пациентов старшей возрастной группы и это является следствием и признаком более агрессивных вариантов течения болезни. Медиана времени до развития метастатического поражения головного мозга от постановки диагноза АРЩЖ составила 0,7 года, медиана ОВ после выявления метастазов в головном мозге — 1,3 мес, болезньспецифичная летальность — 100 %. М. Salvati и соавт. [17] опубликовали более оптимистичные результаты, однако предметом их исследования были пациенты с солитарными метастазами в головном мозге. В исследование вошли 5 больных АРЩЖ с медианой размера очага, равной 4 см, в лечении которых применялось хирургическое вмешательство (удаление метастазов; в 2 случаях — субтотальное) с последующим облучением всего головного мозга в СОД 45 Гр. Продолжительность жизни этих пациентов варьировала от 7 до 10 мес (медиана 9 мес).

В описанном нами случае было решено не использовать хирургические методики удаления метастаза ввиду резкого прогрессирования опухолевого процесса и необходимости скорейшего начала противоопухолевого лечения. В связи с быстрым нарастанием интенсивности неврологической симптоматики и с целью предупреждения развития новых метастазов в начале лечения метастаза выполнено облучение всего голов-

ного мозга (уже через 2 дня после выявления очага в ходе МРТ). По завершении данного этапа зафиксировано выраженное уменьшение размеров метастаза и в связи с нерадикальностью облучения всего объема головного мозга решено на втором этапе провести курс стереотаксической радиохирургии в редуцированной дозе на остаточной объем очага.

В-четвертых, нужно учитывать радионекроз вещества головного мозга, развившийся вследствие агрессивного подхода к лечению метастаза. Это осложнение потребовало выполнения хирургического вмешательства, хотя если бы мы знали заранее, что это постлучевой некроз без элементов жизнеспособной опухоли, попробовали бы лекарственную терапию дексаметазоном и бевацизумабом. К счастью, хирургическое вмешательство не имело негативных последствий, и сейчас состояние пациента удовлетворительное: 1 балл по шкале Восточной кооперативной онкологической группы (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG), индекс Карновского 90 %.

В-пятых, в описываемом случае наблюдался абскопальный эффект. Мы не можем утверждать, что этот «модный» и заслуживающий, на наш взгляд, широкого клинического признания феномен имел место у пациента из-за того, что высокий уровень экспрессии PD-L1 (TPS = 99 %) обусловил ожидаемую эффективность иммунотерапии пембролизумабом. В настоящее время механизмы развития абскопального эффекта и группы пациентов, у которых он может возникнуть, лишь изучаются, но мы не ожидаем, что в эти исследования войдут больные АРЩЖ в связи с их малочисленностью и индивидуальными особенностями каждого клинического случая. Можно лишь предположить, что при высокочувствительных к иммунотерапии опухолях (что следует, например, из ретроспективных наблюдений пациентов с меланомой кожи [18]) данный эффект будет развиваться чаще в ответ на комбинацию лучевой терапии и иммунотерапии ингибиторами контрольных точек, нежели при низкочувствительных.

Заключение

Представленный клинический случай сугубо индивидуален, и на его основании мы не вправе считать проблему АРЩЖ решенной, а данную патологию — менее агрессивной и потенциально летальной. Однако появление в нашем арсенале таргетных и иммунопрепаратов позволяет сделать вывод о том, что мы можем считать крайне низкие показатели 1-летней общей выживаемости (20 %) и медианы продолжительности жизни после выявления метастазов в головном мозге (1,3 мес) устаревшими и не соответствующими современной ситуации в онкологии.

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

1. Are C., Shaha A.R. Anaplastic thyroid carcinoma: biology, pathogenesis, prognostic factors, and treatment approaches. *Ann Surg Oncol* 2006;13(4):453–64. DOI: 10.1245/ASO.2006.05.042
2. Smallridge R.C., Ain K.B., Asa S.L. et al. American Thyroid Association guidelines for management of patients with anaplastic thyroid cancer. *Thyroid* 2012;22(11):1104–39. DOI: 10.1089/thy.2012.0302. DOI: 10.1089/thy.2012.0302
3. Untch B.R., Olson J.A. Jr. Anaplastic thyroid carcinoma, thyroid lymphoma, and metastasis to thyroid. *Surg Oncol Clin N Am* 2006;15(3):661–79. DOI: 10.1016/j.soc.2006.05.006
4. Sherman S.I. Anaplastic carcinoma: clinical aspects. In: *Thyroid cancer: a comprehensive guide to clinical management*. Ed. by L. Wartofsky, D. Van Nostrand. 2nd edn. Totowa: Humana Press, 2006. Pp. 629–632.
5. Venkatesh Y.S., Ordonez N.G., Schultz P.N. et al. Anaplastic carcinoma of the thyroid. A clinicopathologic study of 121 cases. *Cancer* 1990;66(2):321–30. DOI: 10.1002/1097-0142(19900715)66:2<321::aid-ncr2820660221>3.0.co;2-a
6. Пылев А.Л., Жандарова А.А., Петров К.С. и др. Анапластический рак щитовидной железы. Есть ли свет в конце туннеля? *Опухоли головы и шеи* 2020;10(1):10–9. DOI: 10.17650/2222-1468-2020-10-1-10-19
7. Pylev A.L., Zhandarova A.A., Petrov K.S. et al. Anaplastic thyroid cancer. Is there a light at the end of the tunnel? *Opuholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2020;10(1):10–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2020-10-1-10-19
8. Никифорович П.А., Румянцев П.О., Слепцов И.В. и др. Лечение *BRAF*^{V600E}-позитивного рака щитовидной железы. Клиническое наблюдение. *Сибирский онкологический журнал* 2020;19(5):131–44. DOI: 10.21294/1814-4861-2020-19-5-131-144
9. Nikiforovich P.A., Romyantsev P.O., Sleptsov I.V. et al. Treatment of *BRAF*^{V600E}-positive thyroid cancer. Clinical observation. *Sibirskii onkologicheskii zhurnal = Siberian Journal of Oncology* 2020;19(5):131–44. (In Russ.). DOI: 10.21294/1814-4861-2020-19-5-131-144
10. Subbiah V., Kreitman R.J., Wainberg Z.A. et al. Dabrafenib and trametinib treatment in patients with locally advanced or metastatic *BRAF* V600-mutant anaplastic thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2018;36(1):7–13. DOI: 10.1200/JCO.2017.73.6785
11. Marabelle A., Fakih M., Lopez J. et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. *Lancet Oncol* 2020;21(10):1353–65. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30445-9
12. Capdevila J., Wirth L.J., Ernst T. et al. PD-1 blockade in anaplastic thyroid carcinoma. *J Clin Oncol* 2020;38(23):2620–7. DOI: 10.1200/JCO.19.02727
13. Ma M., Lin B., Wang M. et al. Immunotherapy in anaplastic thyroid cancer. *Am J Transl Res* 2020;12(3):974–88.
14. Zwaenepoel K., Jacobs J., De Meulenaere A. et al. CD70 and PD-L1 in anaplastic thyroid cancer-promising targets for immunotherapy. *Histopathology* 2017;71(3):357–65. DOI: 10.1111/his.13230
15. Cantara S., Bertelli E., Occhini R. et al. Blockade of the programmed death ligand 1 (PD-L1) as potential therapy for anaplastic thyroid cancer. *Endocrine* 2019;64(1):122–9. DOI: 10.1007/s12020-019-01865-5
16. Tuccilli C., Baldini E., Sorrenti S. et al. CTLA-4 and PD-1 ligand gene expression in epithelial thyroid cancers. *Int J Endocrinol* 2018;2018:1742951. DOI: 10.1155/2018/1742951
17. Bible K.C., Kebebew E., Brierley J. et al. American Thyroid Association guidelines for management of patients with anaplastic thyroid cancer. *Thyroid* 2021;31(3):337386. DOI: 10.1089/thy.2020.0944
18. Chiu A.C., Delpassand E.S., Sherman S.I. Prognosis and treatment of brain metastases in thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(11):3637–42. DOI: 10.1210/jcem.82.11.4386
19. Salvati M., Frati A., Rocchi G. et al. 2001 Single brain metastasis from thyroid cancer: report of twelve cases and review of the literature. *J Neurooncol* 51(1):33–40. DOI: 10.1023/a:1006468527935
20. D'Andrea M.A., Reddy G.K. Systemic antitumor effects and abscopal responses in melanoma patients receiving radiation therapy. *Oncology* 2020;98(4):202–15. DOI: 10.1159/000505487

Вклад авторов

А.Л. Пылев: сбор данных, анализ полученных данных, написание текста статьи, подготовка иллюстраций, редактирование;
 Д.С. Романов: сбор данных, анализ полученных данных, пересмотр материала с внесением ценного интеллектуального содержания;
 Н.В. Ласунин, М.П. Казаков: сбор данных, анализ полученных данных, написание текста статьи, подготовка иллюстраций, научное редактирование;

Д.А. Балаева: сбор данных, анализ полученных данных, написание чернового варианта статьи, подготовка иллюстраций, редактирование.

Authors' contribution

A.L. Pylev: data collection, analysis of the data obtained, article writing, preparation of illustrations, editing;

D.S. Romanov: data collection, analysis of the data obtained, revision of the material with the introduction of valuable intellectual content;

N.V. Lasunin, M.P. Kazakov: data collection, analysis of the data obtained, article writing, preparation of illustrations, scientific editing;

D.A. Balaeva: data collection, analysis of the data obtained, writing a draft version of the article, preparing illustrations, editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.Л. Пылев / A.L. Pylev: <https://orcid.org/0000-0002-8525-2906>

Д.С. Романов / D.S. Romanov: <https://orcid.org/0000-0003-3942-4102>

Н.В. Ласунин / N.V. Lasunin: <https://orcid.org/0000-0002-6169-4929>

Д.А. Балаева / D.A. Balaeva: <https://orcid.org/0000-0002-9106-5277>

Конфликт интересов. 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. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

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

Статья поступила: 25.02.2023. **Принята к публикации:** 23.03.2023.

Article submitted: 25.02.2023. **Accepted for publication:** 23.03.2023.



Андрею Владимировичу ВАЖЕНИНУ – 65 лет!

Andrey Vladimirovich VAZHENIN is 65!

Андрей Владимирович Важенин родился 18 марта 1958 г. в Челябинске в семье врачей. В 1981 г. он с отличием окончил лечебный факультет Челябинского государственного медицинского института по специальности «Лечебное дело», в 1983 г. — клиническую ординатуру по специальности «онкология», в 2000 г. — Академию народного хозяйства при Правительстве РФ (факультет руководящих работников государственных учреждений), а в 2001 г. — магистратуру по направлению «менеджмент».

В 1983 г. А. В. Важенин начал работать в Челябинском областном онкологическом диспансере и прошел все ступени профессионального роста: от врача-радиолога, заведующего радиологическим отделением (с 1992 г.) до главного врача Челябинского областного клинического центра онкологии и ядерной медицины (с 1998 г.). С 1992 г. он главный радиолог, с 2000 г. — главный онколог области, главный внештатный специалист Минздрава России в Уральском федеральном округе.

В 1986 г. А. В. Важенин стал кандидатом, а в 1993 г. — доктором медицинских наук. В 1997 г. ему присуждено ученое звание профессора. В 2004 г., в 46 лет, он избран член-корреспондентом Российской академии медицинских наук, с 2016 г. — академик Российской академии наук.

Более 26 лет — с 1996 г. и до настоящего времени — А. В. Важенин заведует кафедрой онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии Южно-Уральского государственного медицинского университета. Сегодня на кафедре проходят подготовку студенты, ординаторы, практикующие врачи и аспиранты по различным направлениям онкологии, радиологии, радиотерапии, рентгенологии и ультразвуковой диагностике. Ежегодно на базе кафедры проходят подготовку около 1000 обучающихся.

Андрей Владимирович имеет большой педагогический опыт. Он создал оригинальную и имеющую

всероссийское признание онкорadiологическую научную школу. Под его руководством врачи из Челябинска, Москвы, Кургана, Тюмени, Златоуста, Магнитогорска, Казахстана, Франции и Палестины защитили более 100 кандидатских и 18 докторских диссертаций. А. В. Важенин — автор более 1000 научных работ, опубликованных в отечественных и зарубежных научных изданиях, в том числе монографий, получивших широкую известность и признание.

Андрей Владимирович является главным идеологом внедрения ядерных медицинских технологий в практику здравоохранения, что позволило создать мощный центр ядерной медицины на Южном Урале. В 2010 г. под его руководством в Челябинске создан центр позитронно-эмиссионной терапии, в 2011 г. налажена работа на комплексе «Кибер-нож», открыты отделение радионуклидной терапии, Центр позитронной эмиссионной томографии в Магнитогорске. В 2016 г. в Центре позитронной эмиссионной томографии в Снежинске получен первый радиофармпрепарат на отечественном циклотроне. В 2010–2011 гг. по программе «Онкология» центр был оснащен современным оборудованием для лучевой терапии и лучевой диагностики, открылось отделение радионуклидной терапии, что позволило повысить качество оказания медицинской помощи населению Челябинской области и всего Уральского федерального округа.

В 2014 г. В. А. Важенин стал победителем Всероссийского конкурса «Лучший врач года» в специальной номинации как врач, внесший значительный вклад в развитие здравоохранения России. Он является лауреатом премии «Признание—2015» г. Челябинска.

Андрей Владимирович является членом научно-технического совета Госкорпорации «РосАтом», сопредседателем межведомственной рабочей группы «Развитие технологий ядерной медицины в Уральском федеральном округе» при полномочном представителе Президента РФ в Уральском федеральном округе,

членом Общественной палаты Челябинской области, депутатом Законодательного собрания Челябинской области. Академик А. В. Важенин – заслуженный врач РФ, имеет государственные награды.

Андрей Владимирович является членом региональных, российских и европейских ассоциаций радиологов и онкологов. В 2017 г. он избран президентом Российского общества ядерной медицины. В.А. Важенин является членом редакционных коллегий отечественных и зарубежных медицинских журналов. В 2021–2022 гг. Андрей Владимирович исполнял обязанности ректора Южно-Уральского медицинского университета.

А. В. Важенин пользуется заслуженным авторитетом среди коллег, его характеризуют высокая трудоспособность, энергичность, обязательность, трудолюбие и любознательность, целеустремленность, преданность профессиям врача и педагога. Андрея Владимировича отличают выдающиеся организаторские способности, оптимизм, высокая обучаемость, великолепное чувство юмора и надежность.

Правление Российского общества специалистов по опухолям головы и шеи, редакционная коллегия журнала «Опухоли головы и шеи»

**От всей души поздравляем Андрея Владимировича с юбилеем!
Желаем крепкого здоровья и успехов!**
