

ОПУХОЛИ ГОЛОВЫ И ШЕИ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
ЖУРНАЛ

*Адекватное противорвотное
лечение пациентов, получающих
противоопухолевую
лекарственную терапию*

*Влияние хирургического доступа
на функциональные и онкологические
результаты резекций
при раке гортани T2N0M0*

*Объективный подход в оценке
качества речи у больных раком языка
после гемиглоссэктомии*

2
2024

ТОМ 14 / VOL. 14

HEAD
and NECK
TUMORS

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

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

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



Опухоли ГОЛОВЫ и ШЕИ

www.ogsh.abvpress.ru

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 Муратович, 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)

2

ТОМ 14
'24

О С Н О В А Н В 2 0 0 9 Г .

Учредитель:
ООО «ИД «АБВ-пресс»

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

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

Статьи направлять по адресу:
info@hnonco.ru
(с указанием названия журнала)

Редактор **И.В. Пучкова**
Корректор **Р.В. Журавлева**
Дизайн **Е.В. Степанова**
Верстка: **О.В. Гончарук, Е.В. Степанова**

Служба подписки и распространения
И.В. Шургаева, base@abvpress.ru

Руководитель проекта
А.И. Беликова, belikova@abvpress.ru

Журнал зарегистрирован
в Федеральной службе по надзору
в сфере связи, информационных
технологий и массовых коммуникаций
ПИ № ФС 77-36990 от 21 июля 2009 г.
При полной или частичной перепечатке
материалов ссылка на журнал
«Опухоли головы и шеи» обязательна.
Редакция не несет ответственности
за содержание публикуемых рекламных
материалов.
В статьях представлена точка
зрения авторов, которая может
не совпадать с мнением редакции.

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

Опухоли головы и шеи.
2024. Том 14. № 2. 1–108.
Периодичность: 4 выпуска в год.
© Оформление, верстка.
ООО «ИД «АБВ-пресс», 2024

Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» – 82408.
Отпечатано в типографии
ООО «Лайдер Принт».
142104, Подольск, ст. Свердлова, 26.
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», академик общественной организации «Международная академия наук высшей школы»

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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 радиотерапевтической 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)

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

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

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

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

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

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

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

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

ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

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

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

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

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

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

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

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)

ЖУРНАЛЫ

 <p>ОНКОУРОЛОГИЯ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ</p>	 <p>Опухоли ГОЛОВЫ и ШЕИ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ</p>	 <p>САРКОМЫ КОСТЕЙ, МЯГКИХ ТКАНЕЙ И ОПУХОЛИ КОЖИ</p>
 <p>РУССКИЙ ЖУРНАЛ ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ</p>	 <p>ОНКО ГЕМАТОЛОГИЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ</p>	 <p>УСПЕХИ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ОНКОЛОГИИ Онлайн-версия журнала доступна по адресу: http://www.abvpress.ru/ovr</p>
 <p>Нервно-мышечные БОЛЕЗНИ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ</p>	 <p>ОПУХОЛИ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ</p>	 <p>НЕЙРОХИРУРГИЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ</p>
 <p>Российский Биотерапевтический Журнал Rossiysky Bioterapevtichesky Zhurnal</p>	<p>ОНКО ПАТОЛОГИЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ</p>	<p>ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ В ОНКОЛОГИИ THE SUPPORTIVE THERAPY IN ONCOLOGY</p>
<p>Хирургия и ОНКОЛОГИЯ</p>	<p>НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ КЛИНИЦИСТ</p>	<p>НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ MD-ONCO</p>

ГАЗЕТЫ

<p>Онкология Сегодня СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЕ ИЗДАНИЕ ДЛЯ ОНКОЛОГОВ</p>	<p>Урология сегодня специализированное издание для урологов</p>	<p>СОВРЕМЕННАЯ КАРДИОЛОГИЯ</p>
<p>ПЕДИАТРИЯ СЕГОДНЯ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ГАЗЕТА ДЛЯ ПЕДИАТРОВ</p>	<p>Акушерство и гинекология СЕГОДНЯ www.abvpress.ru</p>	<p>НЕВРОЛОГИЯ СЕГОДНЯ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ГАЗЕТА ДЛЯ НЕВРОЛОГОВ</p>
<p>ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ СЕГОДНЯ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЕ МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДАНИЕ</p>	<p>Московская ЭНДОКРИНОЛОГИЯ СЕГОДНЯ</p>	

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

2

VOL. 14
'24

Founder:

PH "ABV-Press"

Publisher:

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

Editorial Office:

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

Articles should be sent

by e-mail: info@hnonco.ru
(the name of the journal must
be indicated).

Editor I.V. Puchkova

Proofreader R.V. Zhuravleva

Designer E.V. Stepanova

**Maker-up: O.V. Goncharuk,
E.V. Stepanova**

Subscription & Distribution Service

I.V. Shurgaeva, base@abvpress.ru

Project Manager

A.I. Belikova, belikova@abvpress.ru

The journal was registered

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

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

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

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

Opukholi Golovy i Shei. 2024.

Volume 14. No. 2. 1–108.

Periodicity: 4 issues per year.

© Design, layout.

PH "ABV-Press", 2024

Pressa Rossii catalogue index: 82408.

Printed at the printing house "LIDER

PRINT" Russia, Moscow region,

Podolsk, st. Sverdlova, 26, 142104.

2,000 copies. Free distribution.

www.ogsh.abvpress.ru

RESEARCH EDITORS

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

EDITORIAL BOARD

Matiakin, Eugeny G., Honorary Member of the editorial board, MD, PhD, Professor, Honored Scientist of the Russian Federation (Moscow, Russia)
Avanesov, Anatoly M., MD, professor, Head of the Department of General and Clinical Stomatology at Peoples' Friendship University of Russia, member of the non-governmental organization "International Higher Education Academy of Sciences" (Moscow, Russia)
Aleshin, Vladimir A., MD, PhD, Senior Research Fellow at the Neurooncology Department of the N.N. Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)
Brzhezovsky, Vitaly Zh., MD, PhD, Senior Research Fellow at the Department of Head and Neck Tumors of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)
Brovkina, Alevtina F., MD, PhD, Member of the Russian Academy of Sciences, Professor of Ophthalmology Department with a Course of Pediatric Ophthalmology and Ophthalmooncology and Orbital Pathology of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Honored Scientist of the Russian Federation, Laureate of the State Prize of the USSR and Award of the Government of Russia (Moscow, Russia)
Vazhenin, Andrey V., MD, PhD, Member of the Russian Academy of Sciences, Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Head of the Oncology, Radiation Diagnosis and Radiotherapy Department of South Ural State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Head of Oncology and Radiology Department of the Ural State Academy of Advanced Medical Education (Chelyabinsk, Russia)
Vikhlyanov, Igor V., MD, PhD, Chief Physician of Altai Regional Oncology Center (Barnaul, Russia)
Dayhes, Nikolay A., MD, PhD, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor, Director of the National Medical Research Center of Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency of Russia, Chief Freelance Otolaryngologist of the Ministry of Health of Russia, Honored Worker of Health of the Russian Federation, Member of the Russian Public Organization "League of Nation's Health", Member of the Presidium of the Board of the Russian Scientific Community of Otolaryngologists, Corresponding Member of the International Academy of Otolaryngology, Head and Neck Surgery, Member of the Expert Committee of the "Best Doctor of the Year" Award, Chairman of the Board of Trustees of the Medical Association of the Southern Federal District (Moscow, Russia)
Dvornichenko, Viktoria V., MD, PhD, Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Best Oncologist of Russia (2004), President of Irkutsk Regional Oncology Center, Head of the Oncology Department of Irkutsk State Medical Academy of Post-graduate Education – branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Chief Oncologist of Siberian Federal District (Irkutsk, Russia)
Zaderenko, Igor A., MD, Senior Research Associate at the Department of Upper Respiratory and Digestive Tract Tumors of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)
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 I., MD, Professor of the Department of Dentistry of Surgical and Maxillofacial Surgery, Associate Professor of the Department of Oncology of the Pavlov University of the Ministry of Health of Russia, Oncologist of the Department No. 10 (Antineoplastic Drug Therapy) of the Petersburg City Clinical Oncological Dispensary (St. Petersburg, Russia)
Kozhanov, Leonid G., MD, PhD, Professor, Member of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery, member of the Problem Committee for Head and Neck Tumors Study of the Scientific Council on the Malignancy of Medical Sciences and the Ministry of Health of Russia, Oncologist of the Highest Qualification Category, Deputy Chief Physician at the Medical Unit of Moscow City Clinical Oncology Dispensary No. 1 (Moscow, Russia)
Krylov, Valeriy V., MD, Head of the Department of Radiosurgical Treatment with Open Radionuclides of A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiology Center of the Ministry of Health of Russia, Head of the Kaluga Nuclear Medicine Society, Representative of Russia in the World Association of Radiopharmaceutical and Molecular Therapy (WARMTH) (Obninsk, Russia)
Novozhilova, Elena N., MD, PhD, Doctor of Highest Qualification Category, Head of Head and Neck Tumors Department of the No. 62 Moscow Cancer Hospital, member of the Russian Society of Head and Neck Tumors Specialists, member of the Russian Problem Commission and the Expert Council for Head and Neck Tumors, member of ESMO, RUSSCO and IFHNOS International Oncology Societies, Laureate 2011 of the National Award "The Calling" (Moscow, Russia)
Ognerubov, Nikolai A., MD, PhD in Law, Professor, Member of the Russian Academy of Natural Sciences, Honorary Figure of Russian Higher Education, Member of the European Society of Medical Oncology (ESMO), Head of the Tambov Department

of the Russian Society of Clinical Oncology, Head of the Department of Oncology, Operative Surgery and Anatomy of the Tambov State University named after G.R. Derzhavin of the Ministry of Science and Education of Russia (Tambov, Russia)

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

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

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

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

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

EDITORIAL COUNCIL

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

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

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

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

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

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

FOREIGN EDITORS

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

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

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

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

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

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

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

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

EDITORIAL COORDINATOR

Alymov, Yuriy V., PhD, Oncologist of the 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

А.О. Тагиль, А.В. Борсуков

Применение вакуумной тонкоигольной аспирационной биопсии образований малого размера при диагностике рака щитовидной железы 10

М.И. Соколова, Д.М. Ростовцев, А.О. Гузь

Эффективность микрохирургической небной тонзиллэктомии при раке ротоглотки у пациентов с метастазами плоскоклеточного рака в лимфатические узлы шеи без выявленного первичного очага 20

М.Б. Пак, П.А. Зейналова, А.М. Мудунов, С.В. Берелавичус, Ф.У. Танкиева, И.А. Дугужева

Адекватное противорвотное лечение пациентов, получающих противоопухолевую лекарственную терапию 27

А.Е. Карелов, А.М. Овезов, И.Б. Заболотских, В.Э. Хороненко, Г.Р. Абузарова, Т.С. Мусаева, Т.В. Клыпа, Г.В. Родоман, М.И. Александров, С.А. Божкова, А.В. Боярков, А.Л. Потапов, И.В. Шаймарданов, Д.В. Емельянов, С.А. Ильин, Е.В. Недуруев, Н.П. Шевченко, Г.С. Соловьев, А.С. Сорокин, О.Ю. Гамзелева, Ю.Н. Краевская

Селективный опиоидный агонист Тафалгин® как компонент послеоперационного обезболивания в различных областях хирургии: наблюдательное многоцентровое исследование «НИКИТА» 36

Ц. Чжао, А.М. Мудунов, С.Б. Алиева, Ф.Ш. Камолова, Д.К. Стельмах, И.М. Гельфанд

Анализ отдаленных результатов консервативного и хирургического лечения больных местно-распространенным плоскоклеточным раком полости носа и придаточных пазух 48

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Н.А. Дайхес, В.В. Виноградов, С.С. Решульский, С.М. Кочиева, А.Н. Дайхес

Влияние хирургического доступа на функциональные и онкологические результаты резекций при раке гортани T2N0M0 57

К.А. Ганина, М.А. Кропотов, О.А. Саприна, Е.В. Косова, В.Ж. Бржеззовский, Д.И. Новохрестова, М.Т. Исаева, Е.А. Гривачев

Объективный подход в оценке качества речи у больных раком языка после гемиглоссэктомии 65

ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

Д.В. Холопов, Л.В. Лялина, Э.Э. Топузов, Д.А. Алексеева

Роль вирусов папилломы человека при раке гортани и рецидивирующем респираторном папилломатозе: эпидемиологические и клинические аспекты. 76

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Р.И. Азизян, М.Т. Исаева, Д.К. Стельмах, С.О. Подвязников

Расширенные резекции при местно-распространенном раке гортани: клинический случай 85

М.С. Федина, Ю.Ю. Горчак, А.В. Титова, Е.С. Романова, О.А. Садовникова, Д.Н. Решетов, М.Д. Тер-Ованесов

Лечение дирофиляриоза в практике отделения опухолей головы и шеи (клиническое наблюдение) 92

АКТУАЛЬНОЕ

Е.В. Бородавина, С.И. Кутукова, А.Ю. Шуринов, Е.Б. Васильева, А.О. Гузь, И.В. Гришкевич, С.Д. Каратеева, А.Р. Шахматова, Р.С. Слободянский, О.В. Романчук, М.Р. Мухитова, М.П. Карпович, С.П. Дмитриев, О.С. Сайтеева, К.А. Толпейкина, С.С. Толстов, А.В. Макарова, Я.А. Тюгина, Е.Г. Овчинникова

Наблюдение и лечение больных прогрессирующим метастатическим дифференцированным раком щитовидной железы после установления радиодрейфрактности 98

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ 108

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF HEAD AND NECK TUMORS

A.O. Tagil, A.V. Borsukov

The use of vacuum fine needle aspiration biopsy of small formations in the diagnosis of thyroid cancer 10

M.I. Sokolova, D.M. Rostovtsev, A.O. Guz

Effectiveness of microsurgical palatal tonsillectomy in patients with oropharyngeal cancer and metastases of squamous cell carcinoma into the cervical lymph nodes without identified primary lesion 20

M.B. Pak, P.A. Zeynalova, A.M. Mudunov, S.V. Berelavichus, F.U. Tankieva, I.A. Duguzheva

Adequate antiemetic treatment in patients receiving antitumor drug therapy 27

A.E. Karelov, A.M. Ovezov, I.B. Zabolotskikh, V.E. Khoronenko, G.R. Abuzarova, T.S. Musaeva, T.V. Klypa, G.V. Rodoman, M.I. Alexandrov, S.A. Bozhkova, A.V. Boyarkov, A.L. Potapov, I.V. Shaimardanov, D.V. Yemelyanov, S.A. Ilyin, E.V. Neduruyev, N.P. Shevchenko, G.S. Solovyov, A.S. Sorokin, O.Yu. Gamzeleva, Yu.N. Kraevskaya

Selective opioid agonist Taphalgin® as a component of postoperative analgesia in various surgical areas: "NIKITA" observational multicenter study 36

J. Zhao, A.M. Mudunov, S.B. Aliyeva, F.Sh. Kamolova, D.K. Stelmakh, I.M. Gelfand

Analysis of long-term results of conservative and surgical treatment in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the nasal cavity and paranasal sinuses 48

ORIGINAL REPORT

N.A. Daikhes, V.V. Vinogradov, S.S. Reshulsky, S.M. Kochieva, A.N. Daikhes

The effect of surgical access on functional and oncological results of resections in laryngeal cancer T2N0M0 57

Ch.A. Ganina, M.A. Kropotov, O.A. Saprina, E.V. Kosova, V.Zh. Brzhezovskiy, D.I. Novokhrestova, M.T. Isaeva, E.A. Grivachev

Objective approach in the assessment of speech quality in patients with tongue cancer after hemiglossectomy 65

REVIEW REPORT

D.V. Kholopov, L.V. Lyalina, E.E. Topuzov, D.A. Alekseeva

The role of human papillomavirus in laryngeal cancer and recurrent respiratory papillomatosis: epidemiological and clinical aspects 76

CLINICAL CASE

R.I. Azizyan, M.T. Isaeva, D.K. Stelmakh, S.O. Podvyaznikov

Extended resections in locally advanced laryngeal cancer: clinical case 85

M.S. Fedina, Yu.Yu. Gorchak, A.V. Titova, E.S. Romanova, O.A. Sadovnikova, D.N. Reshetov, M.D. Ter-Ovanesov

Treatment of dirofilariosis in the practice of the head and neck tumor departments (clinical observation) 92

TOPICAL

E.V. Borodavina, S.I. Kutukova, A.Yu. Shurinov, E.B. Vasil'eva, A.O. Guz, I.V. Grishkevich, S.D. Karateeva, A.R. Shakhmatova, R.S. Slobodyanskiy, O.V. Romanchuk, M.R. Mukhitova, M.P. Karpovich, S.P. Dmitriev, O.S. Saypeeva, K.A. Tolpeykina, S.S. Tolstov, A.V. Makarova, Ya.A. Tyugina, E.G. Ovchinnikova

Observation and treatment of patients with progressive metastatic differentiated thyroid cancer after establishment of radioiodine refractoriness 98

INFORMATION FOR AUTHORS 108

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-2-10-19>

Применение вакуумной тонкоигольной аспирационной биопсии образований малого размера при диагностике рака щитовидной железы

А.О. Тагиль, А.В. Борсуков

ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 214019 Смоленск, ул. Крупской, 28

Контакты: Антон Олегович Тагиль anton.tagil95@gmail.com

Введение. Диагностика и лечение очаговой патологии щитовидной железы (ЩЖ) являются важными проблемами в России и во всем мире. На данный момент только тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) служит основным методом дифференциальной диагностики злокачественных и доброкачественных образований ЩЖ. В 2023 г. были опубликованы клинические рекомендации Европейской тиреоидной ассоциации (European thyroid association, ETA) по лечению узлов ЩЖ, где говорится о возможном минимально инвазивном лечении доброкачественных и злокачественных новообразований ЩЖ, перед проведением которого необходима повторная цитологическая верификация. Несмотря на доказанную эффективность ТАБ, по разным данным, информативность и специфичность этого метода варьируют от 60 до 100 %. Также при использовании этого метода есть большой риск получения ложноотрицательных и ложноположительных результатов. В связи с вышесказанным появилась идея усовершенствования ТАБ для минимизирования ее недостатков.

Цель исследования – оценить возможности вакуумной ТАБ новообразований небольшого размера с использованием мультипараметрического ультразвукового исследования в диагностике рака ЩЖ.

Материалы и методы. На базе проблемной научно-исследовательской лаборатории «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии» Смоленского государственного медицинского университета разработано устройство для выполнения вакуумной ТАБ. В период с 2023 по 2024 г. пациентам с очаговой патологией ЩЖ при размерах новообразования <10 мм проведены 25 вакуумных ТАБ. Осуществлен корреляционный анализ данных 51 ТАБ, выполненных в период с 2020 по 2023 г.

Результаты. Выявлено уменьшение количества неинформативных (I категория по системе Bethesda, 2017) и неопределенных (III категория по системе Bethesda, 2017) результатов. При сравнении дооперационного цитологического заключения (категория V по системе Bethesda V) с результатами послеоперационного гистологического исследования материала у пациентов контрольной группы обнаружены доброкачественные новообразования в 2 (50 %) случаях, что указывает на ложноотрицательные результаты. При выполнении вакуумной ТАБ такого расхождения не наблюдалось. Данные показатели указывают на уменьшение вероятности ложноотрицательных результатов и эффективность вакуумной ТАБ.

Заключение. Применение вакуумной ТАБ облегчает техническое выполнение биопсии под ультразвуковым контролем при небольших новообразованиях ЩЖ. За счет высокого отрицательного давления (до –0,8 бара) осуществляется одномоментный забор цитологического материала, что приводит к уменьшению неинформативных и неопределенных цитологических заключений на 11,7 и 1,9 % соответственно.

Ключевые слова: вакуумная биопсия, тонкоигольная аспирационная биопсия, рак щитовидной железы, ультразвуковое исследование, узлы щитовидной железы, лучевая диагностика

Для цитирования: Тагиль А.О., Борсуков А.В. Применение вакуумной тонкоигольной аспирационной биопсии образований малого размера при диагностике рака щитовидной железы. Опухоли головы и шеи 2024;14(2):10–9.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-2-10-19>

The use of vacuum fine needle aspiration biopsy of small formations in the diagnosis of thyroid cancer

A.O. Tagil, A.V. Borsukov

Smolensk State Medical University; 28 Krupskoy St., Smolensk 214019, Russia

Contacts: Anton Olegovich Tagil anton.tagil95@gmail.com

Introduction. Diagnosis and treatment of lesional pathology of the thyroid are important problems in Russia and worldwide. Currently, fine-needle aspiration (FNA) is the main technique of differential diagnosis of benign and malignant tumors of the thyroid. In 2023, clinical guidelines of the European Thyroid Association (ETA) on thyroid lesion treatment were published noting possible minimally invasive treatment of benign and malignant tumors of the thyroid requiring repeat cytologic verification. Despite the proven effectiveness of FNA, its informativity and specificity vary between 60 and 100 %. Additionally, this method is associated with high risk of false negative and false positive results. Therefore, there is a need to improve FNA and minimize its disadvantages.

Aim. To evaluate the capabilities of vacuum FNA of small lesions using multiparameter ultrasound in diagnosis of thyroid cancer.

Materials and methods. At the scientific and practical problem laboratory Diagnostic Studies and Minimally Invasive Technologies of the Smolensk State Medical University, a device for vacuum FNA was developed. Between 2023 and 2024, patients with thyroid lesions of size <10 mm underwent 25 vacuum FNAs. Correlation analysis with 51 FNAs performed between 2020 and 2023 was performed.

Results. A decrease in the number of nondiagnostic (category I per the Bethesda system, 2017) and undetermined (category III per the Bethesda system, 2017) results was observed. Comparison of preoperative cytologic conclusions (category V per the Bethesda system, 2017) with the results of postoperative histological examination in patients of the control group showed benign lesions in 2 (50 %) cases which correspond to false negative results. Vacuum FNA did not show this discrepancy. These results demonstrate a decrease in the probability of false negative results and effectiveness of vacuum FNA.

Conclusion. Use of vacuum FNA expedites ultrasound-guided biopsy for small thyroid lesions. Due to high negative pressure (up to -0.8 bar), single-step retrieval of cytologic material is performed which leads to a decrease in the number of nondiagnostic and undetermined cytologic conclusions by 11.7 and 1.9 %, respectively.

Keywords: vacuum biopsy, fine-needle aspiration, thyroid cancer, ultrasound, thyroid nodules, diagnostic radiology

For citation: Tagil A.O., Borsukov A.V. The use of vacuum fine needle aspiration biopsy of small formations in the diagnosis of thyroid cancer. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2024;14(2):10–9. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-2-10-19>

Введение

Диагностика и лечение очаговой патологии щитовидной железы (ЩЖ) являются важными проблемами в России и во всем мире. В ходе проведения многоцентровых исследований с использованием в качестве метода скрининга ультразвукового исследования (УЗИ) ЩЖ частота выявления очагов среди населения составляет от 30 до 60 % [1, 2]. Одной из причин такой высокой распространенности данной патологии является наличие йододефицитного состояния, которое увеличивает риск развития узлового нетоксического зоба. Это представляет важную проблему, поскольку в РФ нет региона, где население не имеет йододефицита [3]. В связи с этим встает вопрос о применении йода для профилактики образований узлов ЩЖ.

Еще одной причиной увеличения распространенности узлового зоба является совершенствование инструментальной диагностики, в частности УЗИ ЩЖ. Применение высокочастотных линейных датчиков делает данный метод самым точным в выявлении образований ЩЖ. Однако использование УЗИ ЩЖ как метода скрининга считается неоправданным как в медицинском, так и в экономическом плане, поскольку большинство узлов представлены доброкачественными образованиями, к которым относятся коллоидные узлы, составляющие до 80 % всех доброкачественных новообразований. Данная патология не требует лечебной

коррекции, за исключением показаний, указанных в клинических рекомендациях по диагностике и лечению узлового (многоузлового) зоба у взрослых 2016 г. Однако в некоторых странах УЗИ ЩЖ входит в алгоритм обязательного обследования населения. Так, в национальной программе скрининга рака Южной Кореи УЗИ ЩЖ является обязательным исследованием, что с 1993 по 2011 г. в 17,5 раза повысило выявляемость рака ЩЖ (РЩЖ) [4–7]. В большинстве случаев диаметр новообразования составлял <1 см и не влиял на уровень летальности. Таким образом, УЗИ ЩЖ является важной, но не основополагающей частью диагностического алгоритма.

Несмотря на распространенность очаговой патологии ЩЖ, на долю РЩЖ приходится 1–5 % всех онкологических патологий. На территории РФ в 2021 г. заболеваемость РЩЖ составила 2,16 % [7]. В большинстве случаев данная патология представлена высокодифференцированными формами; наиболее распространен папиллярный РЩЖ, составляющий до 60–80 % случаев [8, 9].

Все имеющиеся данные указывают на необходимость не столько выявления новообразований ЩЖ, сколько определения их структуры. На сегодняшний момент основным методом дифференциальной диагностики новообразований ЩЖ является тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ). Минимальная

инвазивность с низким риском развития осложнений и возможностью цитологической верификации делает данный метод наиболее важным в диагностическом алгоритме. Однако в связи с инвазивностью ТАБ не является скрининговым методом, и поскольку при большинстве новообразований ЩЖ не требуется лечебная коррекция, отсутствует и необходимость выполнения биопсии каждому пациенту. Для определения риска злокачественности новообразований ЩЖ по данным УЗИ применяется классификация Thyroid Imaging Reporting and Data System (TI-RADS). При наличии конкретных УЗ-признаков данная классификация позволяет определить риск злокачественности образований ЩЖ, выбрать тактику ведения пациентов и также выявить показания для проведения ТАБ. Это приводит к уменьшению числа неоправданных биопсий, что, в свою очередь, снижает количество неинформативных и ложноотрицательных цитологических результатов. Таким образом, данная классификация повышает ценность как УЗИ ЩЖ, так и ТАБ [5–7, 10–18].

В 2023 г. были опубликованы рекомендации Европейской тиреоидной ассоциации (European Thyroid Association, ETA) по лечению узлов ЩЖ, в которых указывается о возможном минимально инвазивном лечении доброкачественных и злокачественных новообразований ЩЖ. Применение термоабляции при функционально активных узлах размером <10 мм в диаметре является методом выбора, при наличии образований большего размера рекомендовано лечение радиоактивным йодом [19, 20]. Кроме того, рассматриваются варианты минимально инвазивного лечения микрокарцином ЩЖ, поскольку хирургическое лечение является прогностически и экономически невыгодным [20]. Однако использование минимально инвазивных методов лечения данной патологии возможно только по показаниям, так как это альтернативный вариант, не заменяющий стандартизированные методы терапии [19, 20].

Перед проведением минимально инвазивного лечения рекомендована повторная цитологическая верификация новообразований, что также представляет сложности. Несмотря на доказанную эффективность ТАБ, ее информативность и специфичность варьируют от 60 до 100 %. При этом имеющиеся данные не учитывают размер новообразований ЩЖ, которые подвергаются биопсии. Согласно российским клиническим рекомендациям по диагностике и лечению дифференцированного РЩЖ 2020 г. показаниями к проведению ТАБ являются новообразования диаметром от 10 мм при категории 3 и выше по классификации TI-RADS или меньшего диаметра, если пациент относится к группе риска агрессивных форм РЩЖ. При выполнении ТАБ новообразований меньшего размера показатели информативности могут иметь больший диапазон. Сложности в верификации диагноза

связаны с получением цитологического материала и его приготовлением. Очень важен опыт специалистов, осуществляющих забор клеточного материала и выполняющих его интерпретацию. Если сложность приготовления цитологического материала зависит от выбора окраски и правильности ее проведения, то получение цитологического материала – от структуры новообразования ЩЖ (повышенная васкуляризация и жесткость, небольшие размеры, загрудинное расположение), технических параметров процедуры (диаметр иглы, объем шприца, размер и частота линейного датчика), а также от субъективных факторов, связанных с эмоциональным состоянием пациента и наличием сопутствующей патологии, которые влияют на проведение процедуры (невозможность разогнуть шею, длительное нахождение в положении лежа, эмоциональная лабильность). Все указанные факторы влияют на качество получения цитологического материала и, следовательно, на информативность исследования и риск получения ложноотрицательных и ложноположительных результатов. Риск ложноотрицательных результатов варьирует от 1 до 39 % [21–23]. В связи с названными сложностями верификации новообразований ЩЖ появилась идея усовершенствования метода ТАБ в целях уменьшения недостатков.

Цель исследования – оценить возможности вакуумной ТАБ новообразований ЩЖ небольшого размера с использованием мультипараметрического УЗИ в диагностике РЩЖ.

Материалы и методы

На базе проблемной научно-исследовательской лаборатории «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии» Смоленского государственного медицинского университета разработано устройство для выполнения вакуумной ТАБ (патенты RU 2757525, RU 2770783). В отделении диагностических и малоинвазивных технологий Клинической больницы №1 (г. Смоленск) в период с 2023 по 2024 г. пациентам с очаговой патологией ЩЖ и размерами образования <10 мм, которые составили основную группу, выполнены 25 вакуумных ТАБ. Манипуляции проводились под УЗ-контролем с применением мультичастотных линейных УЗ-датчиков частотой 5–12,5 МГц. Для забора цитологического материала использовали шприцы объемом 10 мл типа LUER с иглой 21G, подключенные к устройству для вакуумной ТАБ. С учетом особенностей размера новообразований ЩЖ и их жесткости по данным компрессионной эластографии уровень отрицательного давления для забора цитологического материала составил –0,8 бара.

Все пациенты проходили обследование по единому диагностическому алгоритму, который включал клиническое обследование (сбор анамнеза), лабораторные исследования (определение уровней тиреотропного

гормона, трийодтиронина свободного, тироксина свободного, кальцитонина и тиреоглобулина), скинтиграфию ЩЖ (при изменении лабораторных показателей), мультиспирометрическое УЗИ и вакуумную ТАБ.

Показания для проведения биопсии соответствовали клиническим рекомендациям по диагностике и лечению дифференцированного РЩЖ 2020 г. Основным критерием для проведения ТАБ было наличие риска агрессивных форм РЩЖ и категории 4 и 5 по классификации TI-RADS [1]. Размер пунктируемого новообразования составил 5–10 мм. При его размере <5 мм проводили динамическое наблюдение в виде контрольного УЗИ ЩЖ каждые 3 мес. Все полученные данные проходили корреляционный анализ – сравнение с результатами 51 ТАБ образований ЩЖ диаметром 10 мм, выполненных с 2020 по 2023 г. (контрольная группа).

Устройство для вакуумной ТАБ собрано из стандартизированных медицинских технических блоков (регистрационные удостоверения блоков: ФСЗ 2011/10543, ФСР 2010/08843, ФСР 2011/11848, ФСР 2010/0778). Управление устройством осуществляется с помощью ножных педалей. При нажатии на первую ножную педаль происходит включение электрического вакуумного компрессора с нагнетанием отрицательного давления в специально подготовленную емкость. Показатели отрицательного давления регистрируются с использованием установленного вакуумметра. При достижении необходимого уровня давления оно через электромагнитные клапаны и специальные переходники попадает в шприц и иглу для забора цитологического материала. При получении необходимого количества клеточного материала давление в шприце сбрасывается до давления окружающей среды с целью сохранения полученного материала в просвете иглы, и биопсия прекращается. После выполнения вакуумной ТАБ весь цитологический материал наносится на обезжиренные предметные стекла с последующим высушиванием материала на воздухе и окраской по Маю–Грюнвальду–Гимзе.

При выполнении ТАБ под УЗ-контролем использовались шприцы типа LUER объемом 10 мл с иглой 21G. Поскольку корреляция полученных данных определялась с помощью уровня отрицательного давления, был определен максимальный уровень разрежения шприца (при полном оттягивании поршня), который составил –0,21 бара.

Весь полученный материал отправляли в цитологическую лабораторию; цитологическое заключение выполнялось по системе Bethesda (2017) [14].

Результаты

В ходе исследования определена интенсивность отрицательного давления при выполнении рутинной ТАБ (рис. 1). Колебания давления в ходе ТАБ связаны

с постоянным оттягиванием и возвращением поршня шприца в момент проведения процедуры. Данная особенность обуславливает произвольное движение иглы, что при небольшом размере новообразования может способствовать забору цитологического материала не из зоны интереса и получению неинформативных или ложноотрицательных результатов (рис. 2).

При выполнении вакуумной ТАБ в связи с наличием вакуумного компрессора держится постоянный уровень высокого отрицательного давления (рис. 3). За счет создания разрежения устройством во время биопсии нет колебания давления, а вакуумная возможность значительно больше, чем при выполнении ТАБ шприцом объемом 10 мл. Кроме того, во время проведения вакуумной ТАБ можно осуществлять постоянный визуальный УЗ-контроль наличия иглы в зоне интереса, а отсутствие колебательных движений минимизирует движение кончика иглы (рис. 4). Это способствует проведению веерообразного движения иглы в новообразовании для получения большего количества цитологического материала.

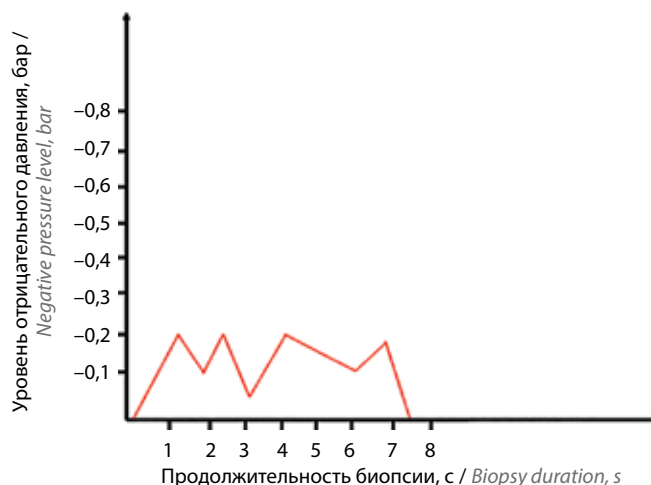


Рис. 1. Интенсивность отрицательного давления при выполнении рутинной тонкоигольной аспирационной биопсии (объем шприца – 10 мл)

Fig. 1. Intensity of negative pressure during routine fine-needle aspiration (syringe volume – 10 mL)

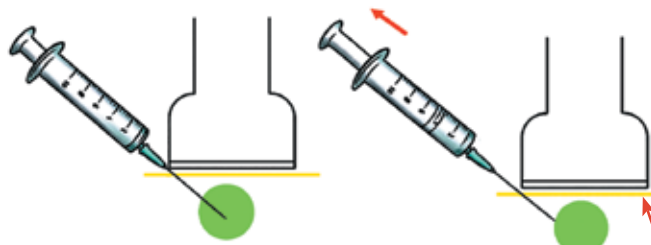


Рис. 2. Возможное смещение иглы из зоны биопсии при выполнении тонкоигольной аспирационной биопсии

Fig. 2. Possible needle displacement from the biopsy area during fine-needle aspiration

Таблица 1. Распределение пациентов, включенных в исследование, по полу и возрасту

Table 1. Distribution of the patients included in the study per sex and age

Показатель Parameter	Контрольная группа (ТАБ) (n = 51) Control group (FNA) (n = 51)	Основная группа (вакуумная ТАБ) (n = 25) Treatment group (vacuum FNA) (n = 25)	Всего (n = 76) Total (n = 76)
Пол, абс. (%): Sex, abs. (%):			
женский female	45 (88,2)	22 (88,0)	67 (88,2)
мужской male	6 (11,8)	3 (12,0)	9 (11,8)
Возраст, лет, M ± SD Age, years, M ± SD,	32,80 ± 9,46	29,28 ± 7,30	31,64 ± 8,92

Примечание. ТАБ – тонкоигольная аспирационная биопсия; M – среднее значение; SD – стандартное отклонение.

Note. FNA – fine-needle aspiration; M – mean; SD – standard deviation.

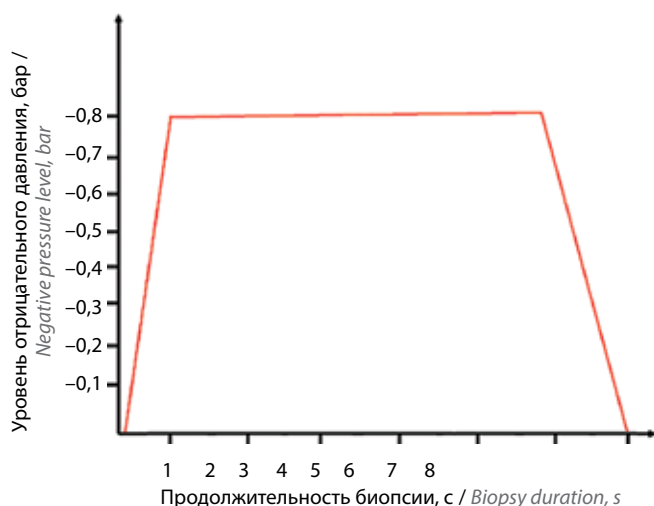


Рис. 3. Интенсивность отрицательного давления при выполнении вакуумной тонкоигольной аспирационной биопсии

Fig. 3. Negative pressure intensity during fine-needle aspiration

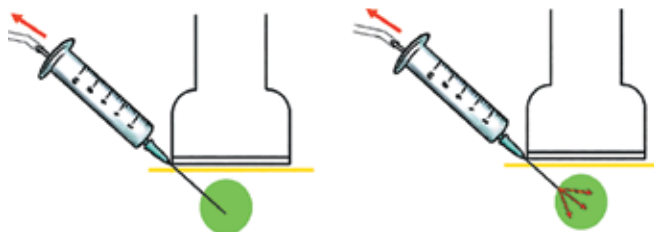


Рис. 4. Выполнение вакуумной тонкоигольной аспирационной биопсии под ультразвуковым контролем

Fig. 4. Ultrasound-guided vacuum fine-needle aspiration

В ходе исследования выполнен анализ групп пациентов по полу и возрасту. Его результаты представлены в табл. 1. В обеих группах преобладали больные женского пола (88,2 %), средний возраст пациентов составил $31,64 \pm 8,92$ года.

Всем пациентам проводилось мультипараметрическое УЗИ ЩЖ с определением категории по класси-

Таблица 2. Распределение пациентов в зависимости от категории по классификации European Thyroid Imaging Reporting and Data System (EU-TIRADS)

Table 2. Patient distribution per categories of the EU-TIRADS classification

Категория Category	Контрольная группа (тонкоигольная аспирационная биопсия) Control group (fine-needle aspiration)	Основная группа (вакуумная тонкоигольная аспирационная биопсия) Treatment group (vacuum fine-needle aspiration)	p
4	39 (76,5)	20 (80,0)	0,729
5	12 (23,5)	5 (20,0)	

фикации European Thyroid Imaging Reporting and Data System (EU-TIRADS) (табл. 2). В ходе исследования не было получено статистически значимых различий между категориями по EU-TIRADS ($p = 0,729$): в обеих группах преобладали пациенты с категорией 4. Определение показаний к биопсии основывалось только на данных УЗИ в серошкальном изображении (В-режим) и категории по этой классификации. Мультипараметрическое УЗИ ЩЖ с использованием эластографии и доплеровской оценкой кровоснабжения использовалось в качестве дополнительного метода (рис. 5).

В ходе УЗИ ЩЖ определяли размеры пунктируемых новообразований ЩЖ (табл. 3) и осуществляли выбор оптимальной трассы для биопсии. При их сопоставлении статистически значимых различий выявить не удалось ($p = 0,418$), что указывает на схожесть обеих клинических групп и равноценность условий проведения исследования.

Также при УЗИ ЩЖ определялось количество новообразований ЩЖ (табл. 4) в клинических группах. Значимых различий по этому показателю между группами выявлено не было ($p = 0,875$). В большинстве случаев новообразования представлены единичными узлами.

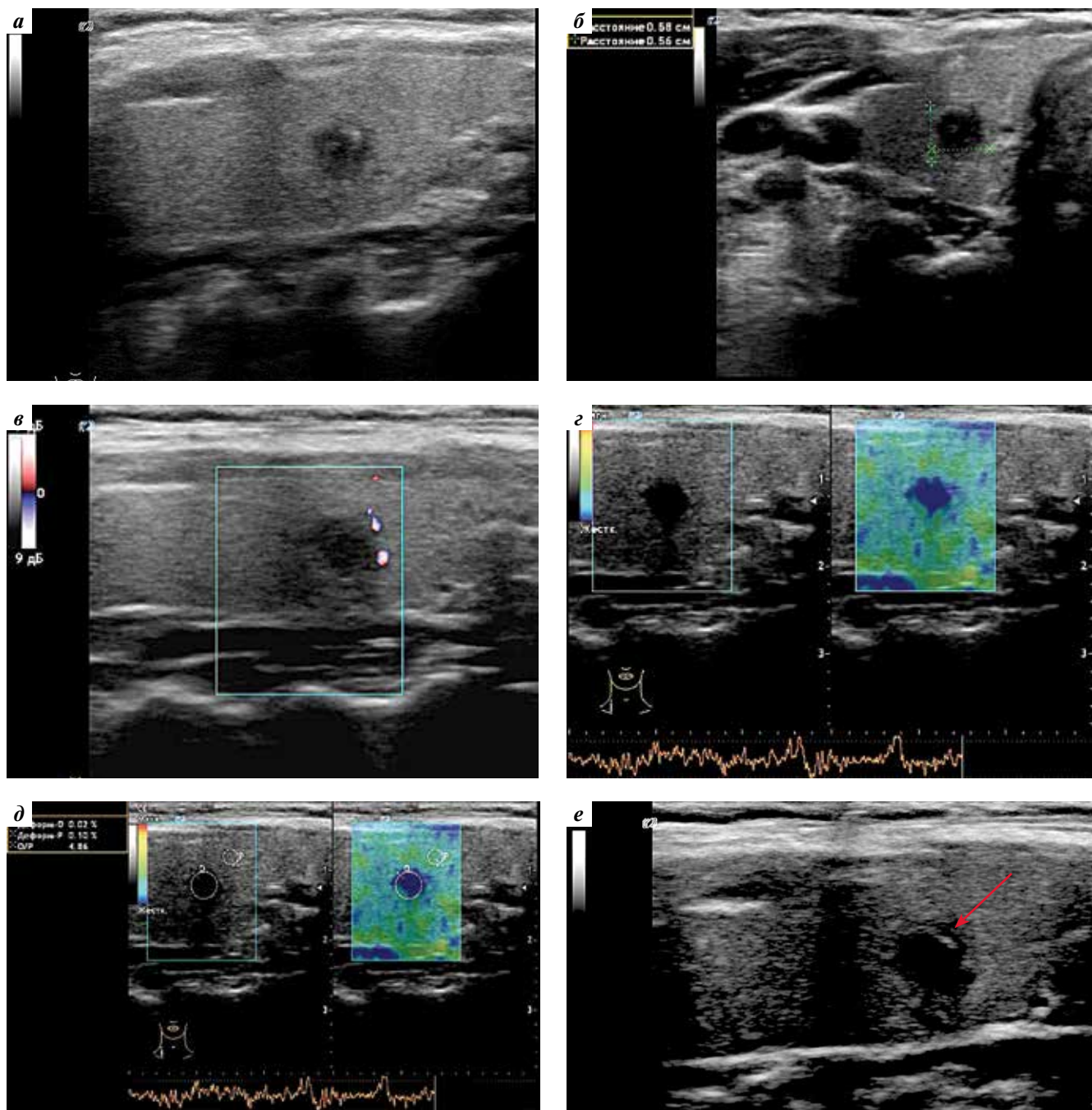


Рис. 5. Мультипараметрическое ультразвуковое исследование новообразования щитовидной железы с вакуумной тонкоигольной аспирационной биопсией: а – серошкальное изображение (В-режим); б – определение размеров новообразования (5,8 × 5,6 мм); в – цветное доплеровское картирование (перинодулярный кровоток); г – компрессионная эластография (жесткий узел); д – определение коэффициента деформации (strain ratio (SR) = 4,86); е – вакуумная тонкоигольная аспирационная биопсия под ультразвуковым контролем (игла указана стрелкой)

Fig. 5. Multiparameter ultrasound of thyroid lesion using vacuum fine-needle aspiration: а – gray scale image (B-mode); б – determination of lesion size (5.8 × 5.6 mm); в – Doppler color flow mapping (perinodular blood flow); г – compression elastography (rigid nodule); д – determination of strain ratio (SR = 4.86); е – ultrasound-guided vacuum fine-needle aspiration (arrow points to the needle)

После проведения вакуумной ТАБ весь материал наносили на предметные стекла и отправляли в цитологическую лабораторию для дальнейшей оценки по системе Bethesda (табл. 5). Были установлены статистически значимые различия ($p = 0,032$). Выявлено

уменьшение количества неинформативных (категория I по системе Bethesda) и неопределенных (категория III по системе Bethesda) результатов, что указывает на эффективность метода при диагностике микрокарцином ЩЖ.

Таблица 3. Размер пунктируемого новообразования щитовидной железы

Table 3. Size of biopsied thyroid lesions

Группа Group	M ± SD	95 % ДИ 95 % CI	n	p
Контрольная Control	8,20 ± 1,29	7,84–8,57	51	0,418
Основная Treatment	7,94 ± 1,33	7,39–8,49	25	

Примечание. M – среднее значение; SD – стандартное отклонение; ДИ – доверительный интервал.

Note. M – mean; SD – standard deviation; CI – confidence interval.

Таблица 4. Количество новообразований щитовидной железы

Table 4. Number of thyroid lesions

Показатель Characteristic	Контрольная группа Control group	Основная группа Treatment group	p
Множественные узлы Multiple nodules	11 (21,6)	5 (20,0)	0,875
Единичный узел Single nodule	40 (78,4)	20 (80,0)	

Таблица 5. Цитологические заключения по системе Bethesda (2017) в зависимости от вида биопсии, абс. (%)

Table 5. Cytologic conclusions per the Bethesda system (2017) depending on biopsy type, abs. (%)

Категория Category	Тонкоигольная аспирационная биопсия Fine-needle aspiration	Вакуумная тонкоигольная аспирационная биопсия Vacuum fine-needle aspiration	p
I	8 (15,7)	1 (4,0)	0,032*
II	36 (70,6)	15 (60,0)	
III	3 (5,9)	1 (4,0)	
IV	0	3 (12,0)	
V	4 (7,8)	5 (20,0)	

*Различия статистически значимы ($p < 0,05$).

*Statistically significant differences ($p < 0,05$).

В ходе исследования 7 пациентам контрольной группы и 8 пациентам основной группы выполнены органосохраняющие операции. Проведено сравнение результатов гистологического (рис. 6) и дооперационного цитологического исследований (табл. 6).

В ходе исследования не получено статистически значимых различий в корреляции результатов гисто-

Таблица 6. Результаты гистологического исследования в зависимости от типа биопсии

Table 6. Results of histological examination depending on biopsy type

Вид новообразования Tumor type	Тонкоигольная аспирационная биопсия Fine-needle aspiration	Вакуумная тонкоигольная аспирационная биопсия Vacuum fine-needle aspiration	p
Доброкачественные образования Benign lesion	5 (71,1)	2 (25,0)	0,312
Папиллярный рак щитовидной железы Papillary thyroid carcinoma	1 (14,3)	3 (37,5)	
Медуллярный рак щитовидной железы Medullary thyroid carcinoma	1 (14,3)	2 (25,0)	
Фолликулярный рак щитовидной железы Follicular thyroid carcinoma	0	1 (12,5)	

логического исследования с цитологическими заключениями по системе Bethesda. При сравнении дооперационного цитологического заключения (категория V по системе Bethesda V) с результатами послеоперационного гистологического исследования материала у пациентов контрольной группы обнаружены доброкачественные новообразования в 2 (50 %) случаях, что указывает на ложноотрицательные результаты. При выполнении вакуумной ТАБ такого расхождения не наблюдалось.

Обсуждение

В рекомендациях ЕТА указывается, что распространенность РЩЖ составляет 1–5 %, при этом в большинстве случаев наблюдаются микрокарциномы. По данным крупного исследования G. Grani и соавт., малые интратиреоидные образования составляют до 53,6 % случаев РЩЖ [24]. Кроме того, как в рекомендациях ЕТА, так и в ряде исследований указывается на возможное минимально инвазивное лечение данной патологии [25–27]. Одним из показаний к этой манипуляции является наличие узлов размером 5–10 мм при категориях 3–5 по классификации EU-TIRADS. Таким пациентам необходимо провести предварительную ТАБ и получить цитологическое заключение: категории V, VI по системе Bethesda. Минимально инвазивное лечение показано в качестве альтернативного

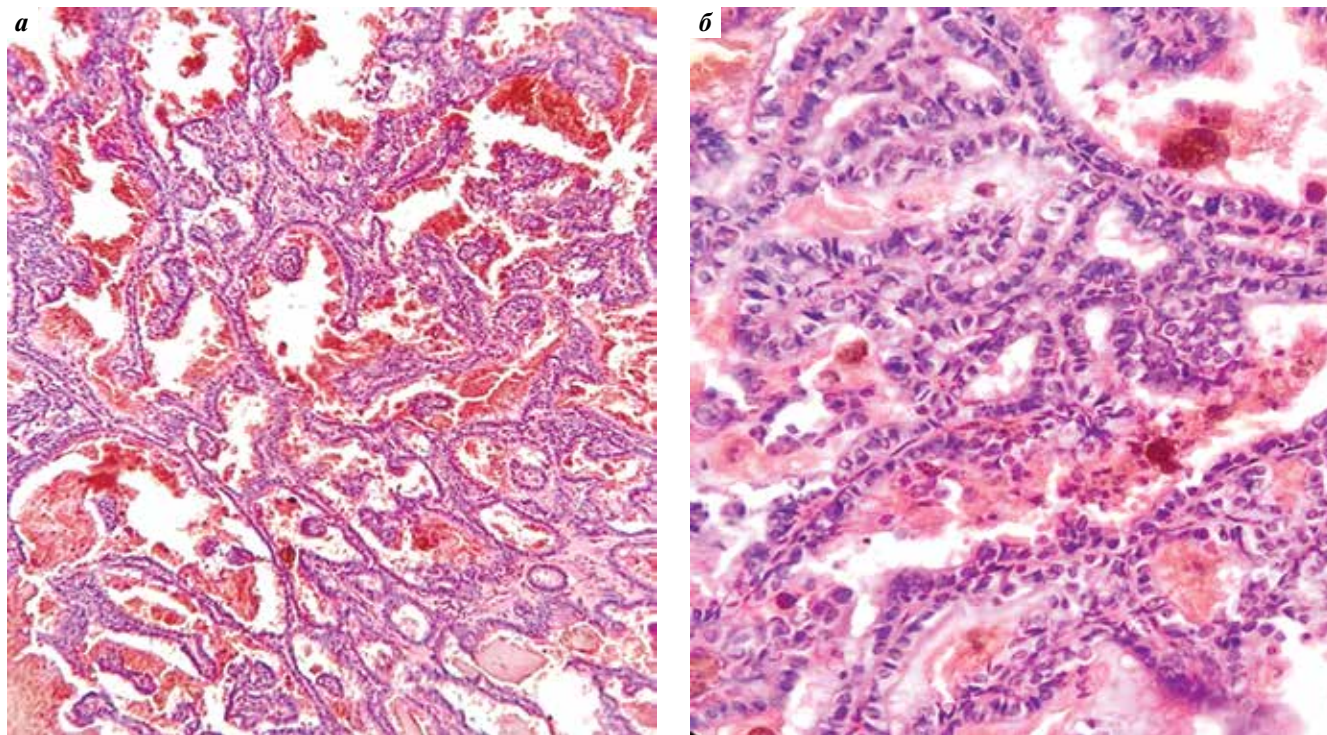


Рис. 6. Послеоперационное гистологическое исследование образца папиллярного рака щитовидной железы. Окраска гематоксилином и эозином: а – $\times 100$; б – $\times 400$

Fig. 6. Postoperative histological examination of papillary thyroid carcinoma sample. Hematoxylin and eosin staining: a – $\times 100$; б – $\times 400$

метода при папиллярном РЩЖ [1, 28, 29]. Несмотря на информативность и специфичность, при ТАБ наблюдается высокий риск получения неинформативных, ложноотрицательных или ложноположительных результатов, что чаще всего связано с качеством аспирационного материала [30]. По данным исследования G. Yang и соавт., расхождение между данными цитологических и послеоперационных гистологических исследований составило 15,3 %, основной причиной чего было качество полученного цитологического материала [31].

Нельзя исключать клеточную схожесть некоторых подтипов РЩЖ, что может способствовать некорректному выбору тактики лечения. В ходе метаанализа данных 641 пациента с медулярным РЩЖ P. Trimboli и соавт. выявлено, что чувствительность ТАБ составила 56 % [32]. Полученные результаты имеют отношение только к больным, у которых есть показания к выполнению биопсии (диаметр новообразования >10 мм). Сложность получения качественного цитологического материала при новообразованиях меньшего диаметра приводит к еще более худшим результатам. При вакуумной ТАБ за счет использования высокого отрицательного давления (до $-0,8$ бара) удается получить цитологический материал, обладающий большим ко-

личеством клеток, необходимых для исследования, и меньшим количеством элементов крови по сравнению с обычной ТАБ с применением стандартного шприца типа LUER (объемом 10 мл, давление до $-0,2$ бара; объемом 20 мл, давление до $-0,3$ бара). Отсутствие аспирационных движений и наличие УЗ-навигации также способствуют забору клеточного материала строго из зоны интереса, что снижает риск получения неинформативных или ложноотрицательных результатов. Данные технические особенности проведения ТАБ позволяют работать с очагами малого диаметра, сохраняя высокую информативность манипуляции.

Заключение

Применение вакуумной ТАБ облегчается техническое выполнение биопсии под ультразвуковым контролем при новообразованиях ЩЖ небольшого размера. За счет высокого отрицательного давления (до $-0,8$ бара) осуществляется одномоментный забор цитологического материала, что приводит к уменьшению вероятности получения неинформативных и неопределенных цитологических заключений на 11,7 и 1,9 % соответственно. Таким образом, применение вакуумной ТАБ снижает количество ложноотрицательных результатов по сравнению с обычной ТАБ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Durante C., Hegedüs L., Czarniecka A. et al. 2023 European Thyroid Association clinical practice guidelines for thyroid nodule management. *Eur Thyroid J* 2023;12(5):e230067. DOI: 10.1530/ETJ-23-0067
2. Guth S., Theune U., Aberle J. et al. Very high prevalence of thyroid nodules detected by high frequency (13 MHz) ultrasound examination. *Eur J Clin Invest* 2009;39(8):699–706. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2009.02162.x
3. Мельниченко Г.А., Трошина Е.А., Платонова Н.М. и др. Йододефицитные заболевания щитовидной железы в Российской Федерации: современное состояние проблемы. Аналитический обзор публикаций и данных официальной государственной статистики (Росстат). *Consilium medicum* 2019;21(4):14–20. DOI: 10.26442/20751753.2019.4.190337
Melnichenko G.A., Troshina E.A., Platonova N.M. et al. Iodine deficiency thyroid disease in the Russian Federation: the current state of the problem. Analytical review of publications and data of official state statistics (Rosstat). *Consilium Medicum* 2019;21(4):14–20. (In Russ.). DOI: 10.26442/20751753.2019.4.190337
4. Качко В.А., Семкина Г.В., Платонова Н.М. и др. Диагностика новообразований щитовидной железы. *Эндокринная хирургия* 2018;12(3):109–27. DOI: 10.14341/serg9977
Kachko V.A., Semkina G.V., Platonova N.M. et al. Diagnosis of thyroid neoplasms: state of the art on 2018. *Endokrinnaya khirurgiya = Endocrine Surgery* 2018;12(3):109–27. (In Russ.). DOI: 10.14341/serg9977
5. Бельцевич Д.Г., Мудунов А.М., Ванушко В.Э. и др. Дифференцированный рак щитовидной железы. Современная онкология 2020;22(4):30–44. DOI: 10.26442/18151434.2020.4.200507
Bel'tsevich D.G., Mudunov A.M., Vanushko V.E. et al. Differentiated thyroid cancer. Clinical recommendations. *Sovremennaya onkologiya = Journal of Modern Oncology* 2020; 22(4):30–44. (In Russ.). DOI: 10.26442/18151434.2020.4.200507
6. Бельцевич Д.Г., Ванушко В.Э., Мельниченко Г.А. и др. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение (много)узловой зоба у взрослых. *Эндокринная хирургия* 2016;10(1):31–42. DOI: 10.14341/serg201615-12
Bel'tsevich D.G., Vanushko V.E., Mel'nichenko G.A. et al. Russian Association of Endocrinologists Clinic Guidelines for Thyroid Nodules Diagnostic and Treatment. *Endokrinnaya khirurgiya = Endocrine Surgery* 2016;10(1):5–12. (In Russ.). DOI: 10.14341/serg201615-12
7. Чойнзон Е.Л., Решетов И.В., Иванов С.А. и др. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению дифференцированного рака щитовидной железы у взрослых пациентов. *Эндокринная хирургия* 2022;16(2):5–29. DOI: 10.14341/serg12792
Choinzonov E.L., Reshetov I.V., Ivanov S.A. et al. Draft of clinical guidelines for the diagnosis and treatment of differentiated thyroid cancer in adult patients. *Endokrinnaya khirurgiya = Endocrine Surgery* 2022;16(2):5–29. (In Russ.). DOI: 10.14341/serg12792
8. Абросимов А.Ю., Абдулхабилова Ф.М. Система классификации цитопатологии щитовидной железы Бетесда (пересмотр 2017 г.). Перспективы диагностики опухолей щитовидной железы и оптимизация тактики ведения пациентов. *Новости клинической цитологии России* 2017;21(4):23–31. Abrosimov A.Yu., Abdulkhabirova F.M. Classification system cytopathology of the thyroid gland Bethesda (revised 2017). Prospects for the diagnosis of thyroid tumors and optimization of patient management tactics. *Novosti klinicheskoy tsitologii Rossii = Russian Clinical Cytology News* 2017;21(4):23–31. (In Russ.).
9. Абросимов А.Ю. Новая международная гистологическая классификация опухолей щитовидной железы. *Архив патологии* 2018;80(1):37–45.
Abrosimov A.Yu. New international histological classification of thyroid tumors. *Arkhiv patologii = Archive of Pathology* 2018;80(1):37–45. (In Russ.).
10. Александров Ю.К., Шулутко А.М., Сенча А.Н. и др. Диагностическая тактика при узловых образованиях щитовидной железы на основе системы тирадс. *Московский хирургический журнал* 2015;3:24–6. Alexandrov Yu.K., Shulutko A.M., Sencha A.N. et al. Diagnostic tactics for thyroid nodules based on the tirades system. *Moskovskiy khirurgicheskiy zhurnal = Moscow Surgical Journal* 2015;3:24–6. (In Russ.).
11. Александров Ю.К., Яновская Е.А., Шубин Л.Б., Дякив А.Д. Эффективность стратификационных систем в диагностике узловых заболеваний щитовидной железы. *Проблемы эндокринологии* 2019;65(4):216–26. DOI: 10.14341/probl10087
Aleksandrov Yu.K., Yanovskaya E.A., Shubin L.B., Dyakiv A.D. The effectiveness of risk stratification systems in diagnosis of nodular thyroid disorders. *Problemy endokrinologii = Problems of Endocrinology* 2019;65(4):216–26. (In Russ.). DOI: 10.14341/probl10087
12. Борсуков А.В. Анализ американской и европейской версии TI-RADS-2017: возможности воспроизводимости в кабинете ультразвуковой диагностики. *Вестник новых медицинских технологий* 2019;26(2):25–8. Borsukov A.V. Analysis of the American and European versions of TIRADS-2017: reproducibility possibilities in the ultrasound diagnostics room. *Vestnik novykh medicinskikh tekhnologii = Bulletin of New Medical Technologies* 2019;26(2):25–8. (In Russ.).
13. Борсуков А.В. Комментарии и обсуждение Всемирных рекомендаций 2015 года по эластографии щитовидной железы. *Эндокринная хирургия* 2017;11(2):61–9. DOI: 10.14341/serg2017261-69
Borsukov A.V. Comments and discussion on the thyroid gland elastography World Recommendations 2015. *Endokrinnaya khirurgiya = Endocrine Surgery* 2017;11(2):61–9. (In Russ.). DOI: 10.14341/serg2017261-69
14. Воробьев С.Л. Морфологическая диагностика заболеваний щитовидной железы. СПб.: Коста, 2014. 104 с. Vorob'yov S.L. Morphological diagnosis of thyroid diseases. St. Petersburg: Kosta, 2014. 104 p. (In Russ.).
15. Тимофеева Л.А., Тухбатуллин М.Г., Сенча А.Н. Ультразвуковая эластография в дифференциальной диагностике узловой патологии щитовидной железы. *Кубанский научный медицинский вестник* 2019;26(4):45–55. DOI: 10.25207/1608-6228-2019-26-4-45-55
Timofeeva L.A., Tukhbatullin M.G., Sencha A.N. Ultrasonic elastography in the differential diagnosis of thyroid nodular patholog. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik = Kuban Scientific Medical Bulletin* 2019;26(4):45–55. (In Russ.). DOI: 10.25207/1608-6228-2019-26-4-45-55
16. Тимофеева Л.А., Насруллаев М.Н., Аleshina Д.Г. и др. Сравнительный анализ методик мультипараметрического ультразвукового исследования в дифференциальной диагностике рака щитовидной железы. *Acta Medica Eurasica* 2022;3:47–53. DOI: 10.47026/2413-4864-2022-3-47-53
Timofeeva L.A., Nasrullaev M.N., Alyoshina D.G. et al. Comparative analysis of multiparametric ultrasound techniques in the differential diagnosis of thyroid cancer. *Acta Medica Eurasica* 2022;3:47–53. (In Russ.). DOI: 10.47026/2413-4864-2022-3-47-53
17. Фисенко Е.П., Сыч Ю.П., Ветшева Н.Н. К вопросу о классификации TI-RADS и стратификации признаков рака щитовидной железы по данным ультразвукового исследования. *Медицинская визуализация* 2017;5:29–38. DOI: 10.24835/1607-0763-2017-5-29-38

- Fisenko E.P., Sich J.P., Vetsheva N.N. On the Classification of TI-RADS and stratification of signs of thyroid cancer according to ultrasound data. *Medical Visualization* 2017;5:29–38. (In Russ.). DOI: 10.24835/1607-0763-2017-5-29-38
18. Horvath E., Majlis S., Rossi R. et al. An ultrasonogram reporting system for thyroid nodules stratifying cancer risk for clinical management. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(5):1748–51. DOI: 10.1210/jc.2008-172
19. Mauri G., Hegedüs L., Bandula S. et al. European Thyroid Association and Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe 2021 clinical practice guideline for the use of minimally invasive treatments in malignant thyroid lesions. *Eur Thyroid J* 2021;10(3):185–97. DOI: 10.1159/000516469
20. Papini E., Monpeyssen H., Frasoldati A., Hegedüs L. et al. 2020 European thyroid association clinical practice guideline for the use of image-guided ablation in benign thyroid nodules. *Eur Thyroid J* 2020;9(4):172–85. DOI: 10.1159/000508484
21. Howitt B., Chang S., Eszlinger M. et al. Fine-needle aspiration diagnoses of noninvasive follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *Am J Clin Pathol* 2015;144(6):850–7. DOI: 10.1309/AJCP1E12POICULI
22. Russ G., Bonnema S.J., Ergogan M.F. et al. European Thyroid Association guidelines for ultrasound malignancy risk stratification of thyroid nodules in adults: the EU-TIRADS. *Eur Thyroid J* 2017;6(5):225–37. DOI: 10.1159/000478927
23. Machała E., Sopinski J., Iavorska I. et al. Correlation of fine needle aspiration cytology of thyroid gland with histopathological results. *Polski Przegl Chir* 2018;90(6):6–13. DOI: 10.5604/01.3001.0012.4712
24. Grani G., Zatelli M.C., Alfò M. et al. Real-world performance of the American Thyroid Association risk estimates in predicting 1-year differentiated thyroid cancer outcomes: a prospective multicenter study of 2000 patients. *Thyroid* 2021;31(2):264–71. DOI: 10.1089/thy.2020.0272
25. Grani G., Zatelli M.C., Alfò M. et al. Contemporary thyroid nodule evaluation and management. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105(9):2869–83. DOI: 10.1210/clinem/dgaa322
26. Lamartina L., Durante C., Lucisano G. et al. Are evidence-based guidelines reflected in clinical practice? An analysis of prospectively collected data of the Italian Thyroid Cancer Observatory. *Thyroid* 2017;27(12):1490–7. DOI: 10.1089/thy.2017.0299
27. Mathonnet M., Cuerq A., Tresallet C. et al. What is the care pathway of patients who undergo thyroid surgery in France and its potential pitfalls? A national cohort. *BMJ open* 2017;7(4):e013589. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-013589
28. Ding M., Tang X., Cui D. et al. Clinical outcomes of ultrasound-guided radiofrequency ablation for the treatment of primary papillary thyroid microcarcinoma. *Clin Radiol* 2019;74(9):712–7. DOI: 10.1016/j.crad.2019.05.012
29. Lim H.K., Cho S.J., Baek J.H. et al. US-guided radiofrequency ablation for low-risk papillary thyroid microcarcinoma: efficacy and safety in a large population. *Korean J Radiol* 2019;20(12):1653. DOI: 10.3348/kjr.2019.0192
30. Rossi E.D., Adeniran A.J., Faquin W.C. Pitfalls in thyroid cytopathology. *Surgical Pathol Clin* 2019;12(4):865–81. DOI: 10.1016/j.path.2019.08.001
31. Yang J., Schnadig V., Logrono R., Wasserman P.G. Fine-needle aspiration of thyroid nodules: a study of 4703 patients with histologic and clinical correlations. *Cancer* 2007;111(5):306–15. DOI: 10.1002/cncr.22955
32. Trimboli P., Treglia G., Guidobaldi L. et al. Detection rate of FNA cytology in medullary thyroid carcinoma: a meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015;82(2):280–5. DOI: 10.1111/cen.12563

Вклад авторов

А.О. Тагиль: разработка дизайна исследования, сбор данных, анализ полученных данных, написание текста статьи;

А.В. Борсуков: разработка дизайна исследования.

Authors' contributions

A.O. Tagil: research design development, data acquisition, data analysis, article writing;

A.V. Borsukov: development of research design.

ORCID авторов/ ORCID of authors

А.О. Тагиль / A.O. Tagil: <https://orcid.org/0000-0001-6400-8405>

А.В. Борсуков / A.V. Borsukov: <https://orcid.org/0000-0003-4047-7252>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ОГБУЗ «Клиническая больница № 1» (г. Смоленск).

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The protocol of the study was approved by the local ethics committee of the Clinical Hospital No. 1 (Smolensk).

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

Статья поступила: 14.05.2024. **Принята к публикации:** 15.06.2024. **Опубликована онлайн:** 00.00.0000.

Article submitted: 14.05.2024. **Accepted for publication:** 15.06.2024. **Published online:** 00.00.0000.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-2-20-26>

Эффективность микрохирургической небной тонзиллэктомии при раке ротоглотки у пациентов с метастазами плоскоклеточного рака в лимфатические узлы шеи без выявленного первичного очага

М.И. Соколова¹, Д.М. Ростовцев², А.О. Гузь²

¹ГАОУЗ Тюменской области «Многопрофильный клинический медицинский центр «Медицинский город»; Россия, 625041 Тюмень, ул. Барнаульская, 32;

²ГАОУЗ «Челябинский областной центр онкологии и ядерной медицины»; Россия, 454087 Челябинск, ул. Блюхера, 42

Контакты: Мария Ивановна Соколова mascha23.06@mail.ru

Введение. Метастазирование без выявленного первичного очага представляет собой сложную проблему клинической онкологии. Вопрос необходимости обязательной идентификации первичного очага остается спорным. Согласно результатам ряда исследований выявление первичной опухоли позволяет уменьшить дозы лучевой терапии, а следовательно, снизить риск развития токсических реакций, ухудшающих качество жизни пациентов, и в некоторых случаях – полностью исключить необходимость проведения адъювантной терапии. Развитие и широкое применение роботизированных, микрохирургических и лазерных трансоральных технологий способствуют верификации скрытого рака ротоглотки. Выявление гиперэкспрессии белка p16 в метастатических лимфатических узлах может указывать на связь данной патологии с вирусом папилломы человека.

Цель исследования – изучение эффективности микрохирургической небной тонзиллэктомии в диагностике и лечении скрытого рака ротоглотки у пациентов с метастазами в лимфатических узлах шеи без выявленного первичного очага, определение частоты экспрессии суррогатного маркера вируса папилломы человека – белка p16.

Материалы и методы. Проанализированы результаты диагностики 82 пациентов с метастазами в лимфатических узлах шеи без выявленного первичного очага. Критерии включения в исследование: морфологически верифицированные метастазы плоскоклеточного рака в лимфатических узлах шеи, отсутствие первичной опухоли после стандартного клинического обследования. По результатам этого обследования и инструментальной диагностики 10 пациентам выполнены небная тонзиллэктомия с использованием операционного микроскопа и шейная лимфодиссекция.

Результаты. Применение микрохирургической небной тонзиллэктомии у пациентов с метастазами плоскоклеточного рака в лимфатических узлах шеи без выявленного первичного очага позволило диагностировать рак небной миндалины в 12,1 % случаев, рак этой локализации, ассоциированный с вирусом папилломы человека, – в 70 %.

Заключение. Микрохирургическая небная тонзиллэктомия с использованием операционного микроскопа позволила не только верифицировать скрытый рак небной миндалины, но и верно установить диагноз, стадию заболевания с последующим определением объема адъювантной терапии.

Ключевые слова: метастаз в лимфатическом узле шеи без выявленного первичного очага, микрохирургическая небная тонзиллэктомия, экспрессия p16

Для цитирования: Соколова М.И., Ростовцев Д.М., Гузь А.О. Эффективность микрохирургической небной тонзиллэктомии при раке ротоглотки у пациентов с метастазами плоскоклеточного рака в лимфатические узлы шеи без выявленного первичного очага. Опухоли головы и шеи 2024;14(2):20–6.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-2-20-26>

Effectiveness of microsurgical palatal tonsillectomy in patients with oropharyngeal cancer and metastases of squamous cell carcinoma into the cervical lymph nodes without identified primary lesion

M.I. Sokolova¹, D.M. Rostovtsev², A.O. Guz²

¹Multidisciplinary Clinical Medical Centre "Meditsinsky Gorod"; 32 Barnaulskaya St., Tyumen 625041, Russia;

²Chelyabinsk Regional Clinical Centre for Oncology and Nuclear Medicine; 42 Bluchera St., Chelyabinsk 454087, Russia

Contacts: Maria Ivanovna Sokolova mascha23.06@mail.ru

Introduction. Metastasis without an identified primary lesion is an unresolved and complex problem in clinical oncology. The issue of the necessity of primary lesion identification remains controversial. According to some studies, detection of the primary tumor potentially reduces the dose of radiation therapy and therefore prevents development of toxic reactions that reduce the quality of life of the patient, and in some cases completely eliminates the need for adjuvant therapy. Widespread development and application of robotic, microsurgical, and laser transoral techniques make it possible to verify latent oropharyngeal cancer. The detection of overexpression of p16 protein in metastatic affected lymph nodes may indicate the association of this pathology with human papillomavirus.

Aim. To investigate the efficacy of microsurgical palatal tonsillectomy (using a surgical microscope) in diagnosis and treatment of occult oropharyngeal cancer in patients with cervical lymph node metastases of undetected primary site, determine the frequency of expression of the surrogate marker of human papillomavirus – protein p16.

Materials and methods. The study was based on the results of diagnosing 82 patients with cervical lymph node metastases of undetected primary site. The inclusion criteria were morphologically verified cervical lymph node metastases of squamous cell carcinoma, absence of a primary tumour after a standard clinical examination. 10 patients underwent palatal tonsillectomy using a surgical microscope and cervical lymph node dissection based on the results of clinical examination and instrumental diagnostics.

Results. The use of microsurgical palatal tonsillectomy in patients with metastases of squamous cell carcinoma in the cervical lymph nodes without identified primary lesion allowed to diagnose cancer of the palatine tonsil in 12.1 % of cases, cancer of this location associated with human papilloma virus in 70 % of cases.

Conclusion. Microsurgical palatal tonsillectomy using a surgical microscope allowed us to not only verify occult palatine tonsil cancer, but also to establish accurate diagnosis and stage of the disease with subsequent determination of the scope of adjuvant therapy.

Keywords: cervical lymph node metastasis of unknown primary site, microsurgical palatine tonsillectomy, p16 expression

For citation: Sokolova M.I., Rostovtsev D.M., Guz A.O. Effectiveness of microsurgical palatal tonsillectomy in patients with oropharyngeal cancer and metastases of squamous cell carcinoma into the cervical lymph nodes without identified primary lesion. *Opukholy golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2024;14(2):20–6. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-2-20-26>

Введение

Частота метастазирования в лимфатические узлы (ЛУ) шеи без выявленного первичного очага (ВПО) составляет от 2 до 5 % всех злокачественных опухолей области головы и шеи [1–3]. Единого определения понятия «метастаз без ВПО» по-прежнему нет. Данную нозологию характеризуют как метастатический рак без ВПО, несмотря на проведение всех диагностических исследований: физикальных, инструментальных, гистопатологических и лабораторных [1, 4–6].

Наличие нерешенных вопросов в последовательности диагностики патологии подчеркивает актуальность проблемы и важность ее дальнейшего изучения, поскольку верификация первичного очага позволяет не только верно установить диагноз и стадию заболевания, но и выбрать оптимальную стратегию лечения [4, 7].

При метастазах в ЛУ шеи без ВПО существуют различные точки зрения на объем и алгоритм обследования.

Одни авторы считают необходимым проведение полного обследования только тем пациентам, которым впоследствии можно провести специальное лечение, другие являются сторонниками комплексного обследования с целью поиска первичного очага [4, 5].

Развитие и все более широкое применение роботизированных, лазерных, микрохирургических трансоральных технологий, в частности небной и лингвальной тонзиллэктомии, является ценной диагностической опцией в верификации рака ротоглотки у пациентов с метастазами плоскоклеточного рака в шейные ЛУ без ВПО [8, 9]. Согласно рекомендациям Американского общества клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology) 2020 г. больным с односторонней лимфаденопатией без ВПО после комплекса обследований рекомендуется выполнять ипсилатеральную небную тонзиллэктомию, а при отрицательном результате – ипсилатеральную лингвальную тонзиллэктомию.

На сегодняшний день существует ряд исследований, подтверждающих роль данных методов в идентификации первичного очага в ротоглотке у пациентов с метастазами в ЛУ без ВПО. В 2022 г. А. Al-Lami и соавт. [3] провели систематический обзор, направленный на оценку эффективности трансоральной роботизированной хирургии (trans oral robotic surgery, TORS), трансоральной лазерной хирургии (transoral laser microsurgery, TLM) и эндоскопической электрокоагуляции в диагностике первичного очага области головы и шеи у больных с метастазами без ВПО. Первичный очаг выявлен у 567 (64 %) из 777 пациентов (95 % доверительный интервал (ДИ) 54–73). Показатели первичной идентификации составили 45 и 32 % при лингвальной ($n = 273$) и небной ($n = 118$) тонзиллэктомии соответственно. Показатели первичной идентификации рака с помощью хирургических методов составили: TORS – 60 % (95 % ДИ 49–70), TLM – 80 % (95 % ДИ 0,58–1,01), эндоскопическая электрокоагуляция – 41 % (95 % ДИ 0,05–0,76). Ассоциированными с вирусом папилломы человека (ВПЧ) оказались 529 (68 %) опухолей.

S. Fagoog и соавт. [10] провели метаанализ эффективности трансоральной роботизированной хирургии и трансоральной лазерной хирургии в диагностике рака корня языка у пациентов с метастазами плоскоклеточного рака в ЛУ шеи без ВПО. Первичная опухоль с помощью данных методов выявлена у 78 % (433 из 556) пациентов. Частота верификации опухоли корня языка с использованием роботизированной хирургии (небной или лингвальной тонзиллэктомии) в случае отсутствия опухоли при первичном физикальном осмотре составила 79 % (95 % ДИ 73–85 %). У пациентов с отрицательным результатом при применении традиционных методов визуализации первичный очаг был выявлен с помощью трансоральной лазерной хирургии в 82 % случаев (95 % ДИ 76–89 %), а у пациентов с отрицательным результатом по данным позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ), – в 75 % (95 % ДИ 66–84 %).

Таким образом, трансоральная роботизированная и лазерная хирургия области головы и шеи – это новые подходы к диагностике и лечению скрытых опухолей ротоглотки. Преимущества TORS, микрохирургических небных и лингвальных тонзиллэктомий, мукозэктомий и TLM по сравнению с традиционными хирургическими методами заключаются в превосходной визуализации, многократном увеличении операционного поля и доступе ко всей слизистой оболочке основания языка, небных и язычных миндалин [10]. Данные методы позволяют выполнить более точную резекцию тканей, чем при использовании традиционных хирургических методов, с минимальным повреждением окружающих тканей, а также свести к минимуму долгосрочную речевую дисфункцию и дисфагию.

В настоящее время согласно полученным данным до 90 % случаев первоначально выявленных опухолей являются вирусассоциированными. Следовательно, наличие вируса Эпштейна–Барр (ВЭБ) или ВПЧ в метастатических ЛУ может способствовать идентификации локализации первичной опухоли [6, 11, 12]. По данным систематических обзоров частота ассоциации метастазов без ВПО с ВПЧ составляет 40–60 % [6, 13]. В большинстве случаев в качестве диагностического биомаркера для определения ВПЧ используется экспрессия p16. По мнению S. Wagner и соавт., пациенты с метастазами в ЛУ шеи без ВПО с положительным p16-статусом и выявленной ДНК ВПЧ имели значимо лучшие показатели общей выживаемости по сравнению с больными, у которых получены отрицательные результаты по этим маркерам ($p = 0,001$ и $p = 0,037$ соответственно) [10].

Цель исследования – изучить роль микрохирургической небной тонзиллэктомии в диагностике и лечении скрытого рака ротоглотки у пациентов с метастазами плоскоклеточного рака в ЛУ шеи без ВПО, а также определить частоту экспрессии суррогатного маркера ВЧП-инфекции – белка p16.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ результатов диагностики и лечения 82 пациентов с метастазами плоскоклеточного рака в ЛУ без ВПО (63 % мужчин), получивших лечение в отделении опухолей головы и шеи Челябинского областного клинического центра онкологии и ядерной медицины. Критерии включения в исследование: наличие морфологически верифицированных метастазов в ЛУ шеи и отсутствие первичной опухоли после первичного клинического обследования. Средний возраст пациентов составил 61 год.

Всем пациентам провели комплекс исследований, включающий сбор анамнеза и осмотр, общеклинические лабораторные исследования, фиброларингоскопию (ФЛС), фибробронхоскопию (ФБС), фиброэзофагогастроуденоскопию (ФГДС), фиброколоноскопию (ФКС), рентгенографию органов грудной клетки, ультразвуковые исследования (УЗИ) ЛУ и мягких тканей шеи, органов брюшной полости и малого таза, КТ и магнитно-резонансную томографию (МРТ), ПЭТ-КТ с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (^{18}F -ФДГ).

В ходе гистологического исследования проводили стандартную микроскопию парафиновых срезов с окрашиванием гематоксилином и эозином. При анализе биоптата определяли гистологический тип метастаза и степень дифференцировки опухоли, при оценке операционного материала выявляли дополнительные факторы риска, глубину инвазии, края резекции. Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование проводилось с целью выявления тканевой принадлежности метастаза.

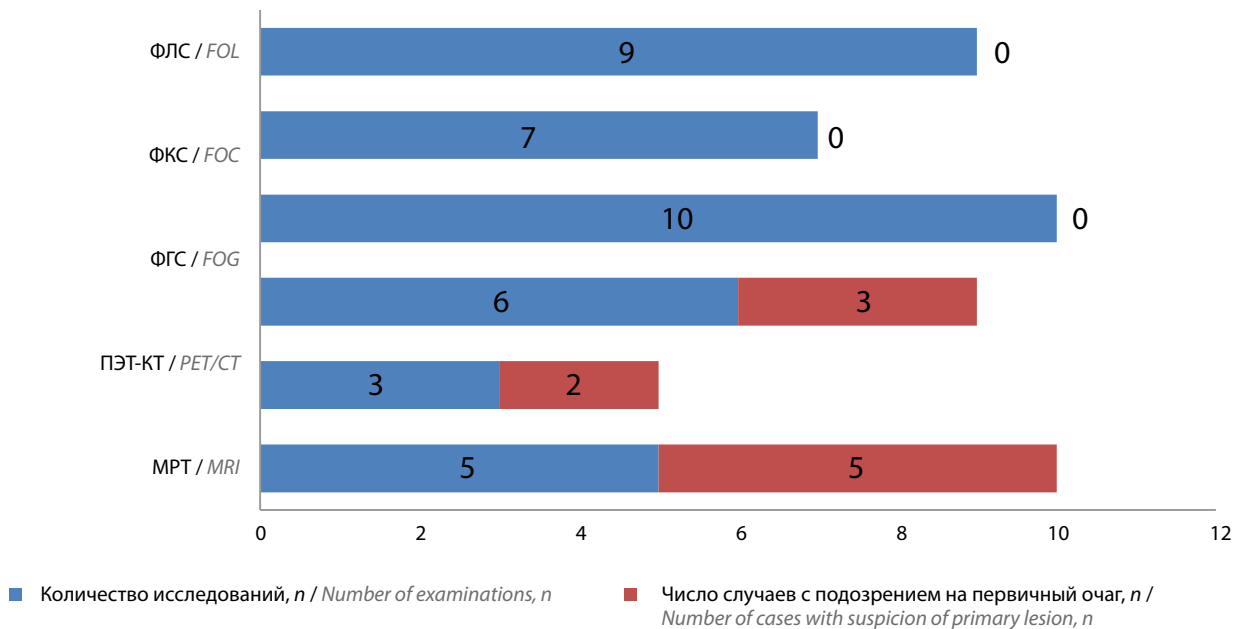


Рис. 1. Структура диагностических исследований пациентов с подозрением на рак небной миндалины. ФЛС – фиброларингоскопия; ФГС – фиброгастроскопия; ФКС – фиброколоноскопия; КТ – компьютерная томография; МРТ – магнитно-резонансная томография; ПЭТ-КТ – позитронная эмиссионная томография, совмещенная с КТ

Fig. 1. Structure of diagnostic examinations of patients with suspicion of cancer of the palatine tonsil. FOL – fiberoptic laryngoscopy; FOG – fiberoptic gastroscopy; FOC – fiberoptic colonoscopy; CT – computed tomography; MRI – magnetic resonance imaging; PET/CT – positron emission tomography/computed tomography

В его ходе определялась экспрессия тиреоидного фактора транскрипции (ТТФ1), цитокератина СК7, маркера клеток базального слоя эпителия Р53 хромогранина А, синаптофизина, ядерного протеина Ki-67, проводилось окрашивание с антителами к p40, CD56, p16, p40, ВЭБ, CD20, CD3, CD15, CD30, CD68, CD21, CD23.

Результаты

После получения результатов цитологического заключения, подтверждающих наличие метастазов плоскоклеточного рака в ЛУ шеи, поиск первичного очага осуществлялся с помощью методов визуализации: КТ, в некоторых случаях – МРТ органов шеи, орофарингеальной области с контрастированием, ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ.

Пациентам с подозрением на рак ротоглотки (12 % случаев; 10/89) по данным инструментальной диагностики выполнялась биопсия внешне неизмененной небной миндалины. По результатам морфологического заключения злокачественный процесс не выявлен: тонзиллит ($n = 5$), подозрение на злокачественную опухоль ($n = 5$).

С учетом наличия при плоскоклеточном раке метастатического поражения ЛУ шеи вероятность наличия скрытой опухоли в ротоглотке высока. На основании этого пациентам с данной патологией проводили шейную лимфодиссекцию и диагностическую ипсилатеральную небную тонзиллэктомию с использованием операционного микроскопа Carl Zeiss (Россия).

По данным гистологического заключения в 100 % случаев верифицирован плоскоклеточный рак. Характеристика пациентов представлена в табл. 1. В большинстве случаев глубина инвазии опухоли не превышала 0,9 см; при этом у 1 пациента выявлен рост опухоли по дну резекции. Близкий отступ от дна (0,2 см) получен в 3 (37,5%) случаях. При проведении микрохирургической тонзиллэктомии не выявлены положительные края резекции, в 50 % случаев края были близкими (от 0,2 до 0,4 см). Из дополнительных факторов риска с примерно одинаковой частотой встречались периневральная (50 % случаев), периваскулярная (60 % случаев) инвазии и опухолевые эмболы (60 % случаев). У 70 % пациентов по данным ИГХ-исследования выявлена ВПЧ-ассоциированная экспрессия p16, у 1 положительный ВПЧ-статус опухоли сопровождался отсутствием экспрессии p16. Послеоперационные осложнения у больных не возникли.

Далее всем пациентам по решению мультидисциплинарной комиссии провели курс химиолучевой терапии на фоне радиомодификации с цисплатином/цетуксимабом до суммарной очаговой дозы 64–66 Гр. Чаще выполнялась селективная шейная лимфодиссекция (в 8 (80 %) случаях), что обусловлено преобладанием категории N1. В 2 случаях при категории N3 проводили модифицированную шейную лимфодиссекцию 1-го и 2-го типов. Большинство пациентов (90 %) после лечения живы, находятся в ремиссии, 1 пациент умер

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование
Table 1. Characteristic of the patients included in the study

Показатель Parameter	Пациент 1 Patient 1	Пациент 2 Patient 2	Пациент 3 Patient 3	Пациент 4 Patient 4	Пациент 5 Patient 5	Пациент 6 Patient 6	Пациент 7 Patient 7	Пациент 8 Patient 8	Пациент 9 Patient 9	Пациент 10 Patient 10
T-стадия T stage	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I
Grade	G2	G2	G1	G2	G2	G3	G2	G3	G2	G1
Размеры опухоли, см Tumor size, cm	1,2 × 1,0	1,3 × 1,2	1,3 × 1,4	0,8 × 0,5	1,5 × 1,1	1,3 × 1,0	1,3 × 0,7	1,0 × 1,2	1,3 × 1,0	1,0 × 1,5
Глубина инвазии, см Invasion depth, cm	0,9	0,8	0,4	0,1	0,6	0,3	0,7	0,5	0,6	0,9
Край резекции, см Resection margin, cm	0,2	0,5	0,5	0,2	0,4	0,5	0,7	0,2	0,2	0,4
Отступ от дна, см Floor margin, cm	0,2	0,2	0,5	Рост	0,2	0,5	0,5	0,6	0,5	1,0
p16-статус p16 status	+	+	-	+	-	-	+	+	+	+
N-стадия N stage	I	2	I	I	I	I	I	I	2	2
Перинеуральная инвазия Perineural invasion	-	-	+	+	-	-	-	+	+	+
Периваскулярная инвазия Perivascular invasion	-	+	+	-	+	-	-	+	+	+
Опухолевые эмболы Tumor emboli	-	-	+	-	+	-	-	-	+	+
Срок установления диагноза, мес Time of diagnosis, months	7	4	I	I	I	I	I	I	2	1
Лечение Treatment	СШЛ + ХЛТ с цисплатином SND + CRT with cisplatin	МШЛ 2-го типа + ХЛТ с цисплатином Type 2 MND + CRT with cisplatin	СШЛ + ХЛТ с цетуксимабом SND + CRT with cetuximab	СШЛ + ХЛТ с цисплатином SND + CRT with cisplatin	СШЛ + ХЛТ с цетуксимабом SND + CRT with cetuximab	СШЛ + ХЛТ с цетуксимабом SND + CRT with cetuximab	СШЛ + ХЛТ с цисплатином SND + CRT with cisplatin	СШЛ + ХЛТ с цисплатином SND + CRT with cisplatin	СШЛ + ХЛТ с цисплатином SND + CRT with cisplatin	МШЛ 1-го типа + ХЛТ с цисплатином Type 1 MND + CRT with cisplatin
Результат лечения Treatment outcome	Жив Alive	Жив Alive	Жив Alive	Жив Alive	Умер от другого заболевания Died because of other disease	Жив Alive	Жив Alive	Жив Alive	Жив Alive	Жив Alive
Срок наблюдения, мес Follow-up duration, months	12	22	12	9	1	12	48	28	28	29

Примечание. СШЛ – селективная шейная лимфодиссекция; МШЛ – модифицированная шейная лимфодиссекция; ХЛТ – химиолучевая терапия.
Note. SND – selective neck dissection; MND – modified neck dissection; CRT – chemoradiation therapy.

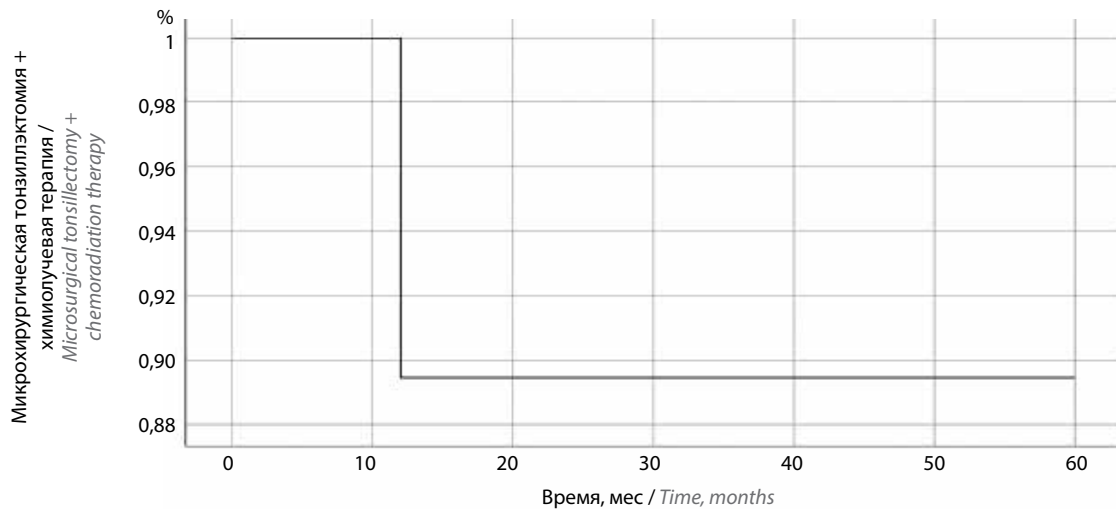


Рис. 2. Динамика выживаемости пациентов после комплексного лечения рака небной миндалины

Fig. 2. Survival dynamics of patients after combination treatment of cancer of the palatine tonsil

от другого заболевания (пневмония, ассоциированная с COVID-инфекцией). Динамика выживаемости больных после комплексного лечения рака небной миндалины (микрохирургической тонзиллэктомии и химиолучевой терапии) представлена на рис. 2.

Обсуждение

Мы представили собственный опыт диагностики и лечения пациентов с метастазами плоскоклеточного рака в ЛУ без ВПО с применением трансоральных микрохирургических технологий (в частности, небной тонзиллэктомии с использованием операционного микроскопа). Полученные данные, основанные на небольшой когорте больных, показали, что данный метод как часть мультидисциплинарного подхода к лечению плоскоклеточного рака ротоглотки безопасен и эффективен и позволяет выполнить радикальное вмешательство большому числу больных (до 50 % случаев), а также установить диагноз в кратчайшие сроки (в среднем в течение 2 мес) и назначить адъювантную терапию.

Пик развития метастазов в ЛУ без ВПО приходится на 61 год. Данная патология чаще встречается у мужчин. Плоскоклеточный рак является наиболее распространенным гистологическим типом. Все выше перечисленное подчеркивает мировые демографические особенности данного заболевания. Высокий уровень гиперэкспрессии белка p16 по данным ИГХ-исследования (70 %) свидетельствует о большой вероятности ассоциации скрытого рака ротоглотки с ВПЧ. Проведенное исследование имеет ряд ограничений в связи с ретроспективным характером и небольшой выборкой.

Заключение

Результаты исследования демонстрируют соответствие основных эпидемиологических показателей развития метастазов плоскоклеточного рака в ЛУ с мировыми данными, важность и сложность комплексной диагностики пациентов с данной патологией, а также необходимость проведения проспективных многоцентровых исследований, направленных на разработку единого диагностического алгоритма.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Метастазы злокачественных опухолей без выявленного первичного очага. Клинические рекомендации. Ассоциация онкологов России. М., 2017. 24 с.
Metastases of malignant tumors without an identified primary focus. Clinical recommendations. Association of Oncologists of Russia. Moscow, 2017. 24 p. (In Russ.).
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. 239 с.
The state of cancer care for the population of Russia in 2019. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertcena – filial FGBU “NMIC radiologii” Minzdrava Rossii, 2020. 239 p. (In Russ.).
3. Al-Lami A., Gao C., Saddiq M. et al. Reducing the unknowns: a systematic review & meta-analysis of the effectiveness of trans-oral surgical techniques in identifying head and neck primary cancer in carcinoma unknown primary. *Oral Oncol* 2022;126:105748. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2022.105748
4. Рудык А.Н., Зинченко С.В., Хасанов Р.Ш. и др. Результаты диагностики и лечения больных с метастазами плоскоклеточного рака в лимфатические узлы шеи без выявленного первичного очага. Сибирский онкологический журнал 2010;37(1):64–7.
Rudyk A.N., Zinchenko S.V., Khasanov R.Sh. et al. The results of diagnosis and treatment of patients with metastases of squamous cell carcinoma to the lymph nodes of the neck without an identified primary focus. *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal = Siberian Journal of Oncology* 2010;37(1):64–7. (In Russ.).
5. Саприна О.А. Диагностика и лечение больных с метастазами плоскоклеточного рака в лимфатические узлы шеи без выявленного первичного очага. Российский онкологический журнал 2014;3:52–6.
Saprina O.A. Diagnosis and treatment of patients with metastases of squamous cell carcinoma in the lymph nodes of the neck without an identified primary focus. *Rossiyskiy onkologicheskij zhurnal = Russian Journal of Oncology* 2014;3:52–6. (In Russ.).
6. Cheol Park G., Roh J.L., Cho K.J. et al. ¹⁸F-FDG PET/CT vs human papillomavirus, p16 and Epstein–Barr virus detection in cervical metastatic lymph nodes for identifying primary tumors. *Int J Cancer* 2017;140(6):1405–12. DOI: 10.1002/ijc.30550
7. Зинченко С.В., Хасанов Р.Ш., Рудык А.Н. Лечение больных с метастазами злокачественных опухолей без выявленного первичного очага. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2009;20(3):3–11.
Zinchenko S.V., Khasanov R.Sh., Rudyk A.N. Treatment of patients with metastases of malignant tumors without an identified primary focus. *Vestnik RONC im. N.N. Blokhina RAMN = Bulletin of the N.N. Blokhin Russian Research Center of the Russian Academy of Medical Sciences* 2009;20(3):3–11. (In Russ.).
8. Yasui T., Morii E., Yamamoto Y. et al. Human papillomavirus and cystic node metastasis in oropharyngeal cancer and cancer of unknown primary origin. *PLoS One* 2014;9(4):e95364. DOI: 10.1371/journal.pone.0095364
9. Davies-Husband C.R. Tongue base mucosectomy for carcinoma of unknown primary using endoscopic electrocautery: rationale for wider implementation of an institutionally restricted technique. *J Laryngol Otol* 2018;132(12):1138–42. DOI: 10.1017/S0022215118002062
10. Ofo E., Spiers H., Kim D., Duvvuri U. Transoral robotic surgery and the unknown primary. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2018;80(3–4):148–55. DOI: 10.1159/000490596
11. Поляков А.П., Панасейкин Ю.А. Метастазы в лимфоузлы шеи без первично выявленного очага. Голова и шея 2014;4:35–8.
Polyakov A.P., Panaseikin Yu.A. Metastases to the lymph nodes of the neck without a primary lesion. *Golova i sheya = Head and Neck* 2014;4:35–8. (In Russ.).
12. Wagner S., Langer C., Wuerdemann N. et al. Predictors for survival of patients with squamous cell carcinoma of unknown primary in the head and neck region. *Cancers* 2023;15(7):2167. DOI: 10.3390/cancers15072167
13. Farooq S., Khandavilli S., Dretzke J. et al. Transoral tongue base mucosectomy for the identification of the primary site in the work-up of cancers of unknown origin: systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol* 2019;91:97–106. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2019.02.018

Вклад авторов

М.И. Соколова: сбор клинических данных для анализа, интерпретация данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
Д.М. Ростовцев: разработка концепции и дизайна исследования, руководство исследованием;
А.О. Гузь: разработка концепции и дизайна исследования, интерпретация данных, проверка подлинности данных.

Authors' contribution

M.I. Sokolova: collection of clinical data for analysis, interpretation of data, review of publications on the topic of the article, article writing;
D.M. Rostovtsev: development of the concept and design of the study, research management;
A.O. Guz: development of the concept and design of the study, data interpretation, data authentication.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.И. Соколова / M.I. Sokolova: <https://orcid.org/0000-0002-9026-1153>
Д.М. Ростовцев / D.M. Rostovtsev: <https://orcid.org/0000-0002-8956-7921>
А.О. Гузь / A.O. Guz: <https://orcid.org/0000-0002-8164-2261>

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 ГАУЗ «Челябинский областной центр онкологии и ядерной медицины».
Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of the Chelyabinsk Regional Clinical Centre for Oncology and Nuclear Medicine.

Статья поступила: 25.05.2024. **Принята к публикации:** 27.06.2024. **Опубликована онлайн:** 00.00.0000.

Article submitted: 25.05.2024. **Accepted for publication:** 27.06.2024. **Published online:** 00.00.0000.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-2-27-35>

Адекватное противорвотное лечение пациентов, получающих противоопухолевую лекарственную терапию

М.Б. Пак^{1,2}, П.А. Зейналова^{2,3}, А.М. Мудунов^{2,3}, С.В. Берелавичус¹, Ф.У. Танкиева¹, И.А. Дугужева⁴

¹Многопрофильный медицинский центр Банка России; Россия, 117593 Москва, Севастопольский пр-кт, 66;

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

³Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»; Россия, 143081 Московская обл., д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111;

⁴ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117513 Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Максим Бокманович Пак mbpak@yandex.ru

Несмотря на широкое применение иммунотерапии и таргетной терапии при злокачественных новообразованиях, в реальной клинической практике роль химиотерапии, используемой как в монорежиме, так и в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами, все еще остается значимой. Цитостатики вызывают большой спектр нежелательных явлений, часто служащих причиной редукции доз, нарушения цикличности или вовсе отмены лечения. К самым частым побочным эффектам химиотерапии относятся тошнота и рвота, которые влияют не только на качество жизни, но и на результаты лечения. Необходимо решать эту проблему, чтобы пациенты оставались приверженными к лечению. Тошнота и рвота, индуцированные химиотерапией, делятся на 5 типов. Основные медикаментозные средства для их профилактики и лечения включают антагонисты рецепторов 5-гидрокситриптана 3 (5-НТЗ), нейрокинина 1 (NK1) и кортикостероиды. Одновременное применение препаратов из групп блокаторов NK1- и 5-НТЗ-рецепторов 2-го поколения (например, нетупитант + палонсетрон в комбинации с глюкокортикостероидами) дает возможность достичь максимального антиэметогенного эффекта, даже при самых высокоэметогенных схемах противоопухолевого лечения.

Ключевые слова: антагонист 5-НТЗ-рецепторов, антагонист рецепторов нейрокинина 1, антиэметик, тошнота и рвота, вызванные химиотерапией, эметогенная химиотерапия, высокоэметогенная химиотерапия, умеренно эметогенная химиотерапия, нетупитант, палонсетрон, Акинзео®

Для цитирования: Пак М.Б., Зейналова П.А., Мудунов А.М. и др. Адекватное противорвотное лечение пациентов, получающих противоопухолевую лекарственную терапию. Опухоли головы и шеи 2024;14(2):27–35.
DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-2-27-35>

Adequate antiemetic treatment in patients receiving antitumor drug therapy

M.B. Pak^{1, 2}, P.A. Zeynalova^{2, 3}, A.M. Mudunov^{2, 3}, S.V. Berelavichus¹, F.U. Tankieva¹, I.A. Duguzheva⁴

¹Multidisciplinary Medical Center of the Bank of Russia; 66 Sevastopolskiy Prospekt, Moscow 117593, Russia;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Build. 1, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

³Clinical Hospital “Lapino” of the “Mother and Child” Group of companies; 111 1st Uspenskoe Shosse, Lapino, Moscow region 143081, Russia;

⁴N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117513, Russia

Contacts: Maksim Bokmanovich Pak mbpak@yandex.ru

Despite the widespread use of immuno-oncological and targeted therapy in the treatment of malignant tumors, in real clinical practice the role of chemotherapy is still significant, used both in mono regimen and in combination with other antitumor drugs. Cytostatics cause a wide range of adverse events, which are often the cause of dose reduction, cyclical

disorders, or even discontinuation of therapy. One of the most common symptoms is chemotherapy-induced nausea and vomiting which affect not only the quality of life, but also the results of treatment. It is important to address these issues from prevention and treatment perspectives so that patients remain committed to their treatment regimens. Since nausea and vomiting induced by chemotherapy are classified into 5 different types, the main medications for prevention and treatment include 5-hydroxytryptamine type 3 (5-HT₃) and neurokinin-1 (NK1) receptor antagonists and corticosteroids. Simultaneous use of drugs from the groups of second-generation NK1 receptor blockers and 5-HT₃ receptor blockers, for example: netupitant + palonosetron in combination with corticosteroids, makes it possible to achieve maximum antiemetic effect, even with the most emetogenic antitumor treatment regimens.

Keywords: 5-HT₃ receptor antagonist, NK1 receptor antagonist, antiemetic, chemotherapy-induced nausea and vomiting, emetogenic chemotherapy, highly emetogenic chemotherapy, moderately emetogenic chemotherapy, netupitant, palonosetron, Akinzeo®

For citation: Pak M.B., Zeynalova P.A., Mudunov A.M. et al. Adequate antiemetic treatment in patients receiving antitumor drug therapy. *Opukholy golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2024;14(2):27–35. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-2-27-35>

Введение

Несмотря на широкое применение иммунотерапии и таргетной терапии при злокачественных новообразованиях, в реальной клинической практике роль химиотерапии (ХТ), используемой как в монорежиме, так и в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами, все еще остается значимой. Цитостатики вызывают большой спектр нежелательных явлений (НЯ), часто являющихся причиной редукции доз, нарушения цикличности или вовсе отмены лечения. К самым частым побочным эффектам ХТ относятся тошнота и рвота, которые влияют не только на качество жизни, но и на результаты терапии. Необходимо решать эту проблему, чтобы пациенты оставались приверженными к лечению.

Тошнота и рвота, вызванные ХТ (ТРВХ), делятся на 5 типов:

- острые – возникают в течение 24 ч после ХТ;
- отсроченные – развиваются между 24 ч и 5 днями после лечения;
- прорывные – возникают, несмотря на профилактическое лечение;
- условно-рефлекторные – вызываются вкусом, запахом, воспоминаниями, видениями или беспокойством, связанными с ХТ;
- рефрактерные – возникают во время последующих циклов ХТ, когда противорвотные средства не помогли в предыдущих циклах.

Механизм развития тошноты и рвоты, вызванных химиотерапией

В патофизиологии ТРВХ задействованы пути как периферической, так и центральной нервной системы, а также различные механизмы развития острого и отсроченного вариантов данных НЯ. При острых ТРВХ свободные радикалы, вырабатываемые токсичными химиотерапевтическими агентами, стимулируют энтерохромаффинные клетки в желудочно-кишечном тракте, вызывая высвобождение серотонина. Впоследствии серотонин связывается с афферентными нерва-

ми блуждающего нерва кишечника через рецепторы 5-гидрокситриптана 3 (5-HT₃), которые запускают рвотный рефлекс через ядро блуждающего нерва, одиночный тракт и триггерную зону хеморецепторов в центральной нервной системе. Передача сигналов рецепторами 5-HT₃ также может играть значимую роль в развитии отсроченного варианта ТРВХ, но в меньшей степени, чем при остром. Вещество Р считается основным нейромедиатором, участвующим в возникновении отсроченных тошноты и рвоты. Химиопрепараты приводят к высвобождению этого вещества из нейронов центральной и периферической нервной системы, которое затем связывается с рецепторами нейрокинина 1 (NK1), главным образом, в одиночный тракт, и вызывают рвоту. Как при остром, так и при отсроченном варианте ТРВХ координация тошноты и рвоты происходит в рвотном центре в продолговатом мозге (рис. 1) [1, 2].

Условно-рефлекторный вариант обычно рассматривается как условная реакция на предшествующий эпизод тошноты и рвоты. Сенсорный стимул (например, зрение, звук, обоняние), присутствующий во время эпизода тошноты и рвоты, заставляет пациента ассоциировать его с данными НЯ. Последующее воздействие раздражителя вызывает условную реакцию. Классическим примером является пациент, у которого возникает тошнота просто по прибытии в отделение химиотерапии. Профилактика острого и отсроченного вариантов ТРВХ – наилучший подход к предупреждению условно-рефлекторных тошноты и рвоты [2].

Перед началом ХТ важно оценить ее потенциальную эметогенность. Цитостатические препараты классифицируются в зависимости от уровня эметогенности по рекомендациям MASCC/ESMO/NCCN (Multinational Association of Supportive Care in Cancer, Международная ассоциация поддерживающей терапии при раке/European Society for Medical Oncology, Европейское общество медицинской онкологии/National Comprehensive Cancer Network, Национальная всеобщая онкологическая сеть США) [3].

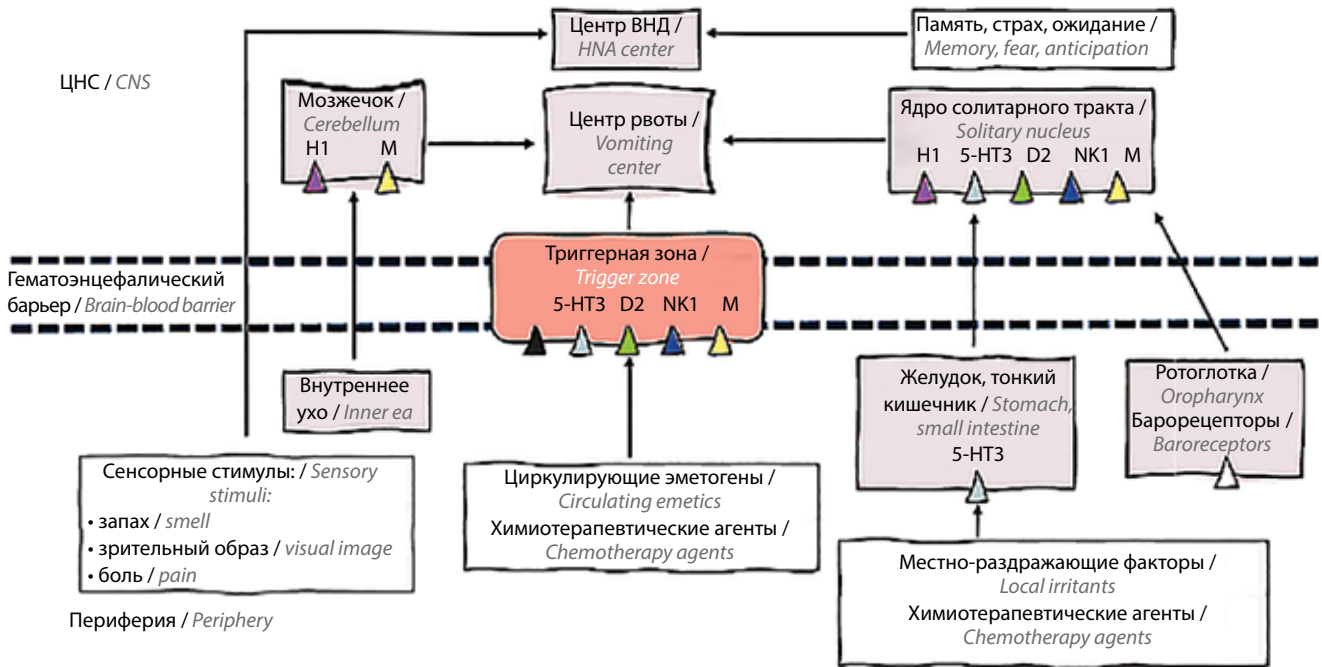


Рис. 1. Механизм развития тошноты и рвоты, вызванных химиотерапией. ЦНС – центральная нервная система; H1 – гистаминовый рецептор; M – холинорецептор; ВНД – высшая нервная деятельность; 5-НТЗ – 5-гидрокситриптан; 3NK1 – нейрокинин 1

Fig. 1. Mechanism of chemotherapy-induced nausea and vomiting. CNS – central nervous system; H1 – histamine receptor; M – cholinoreceptor; HNA – higher nervous activity; 5-HT3 – 5-hydroxytryptamine; 3NK1 – neurokinin-1

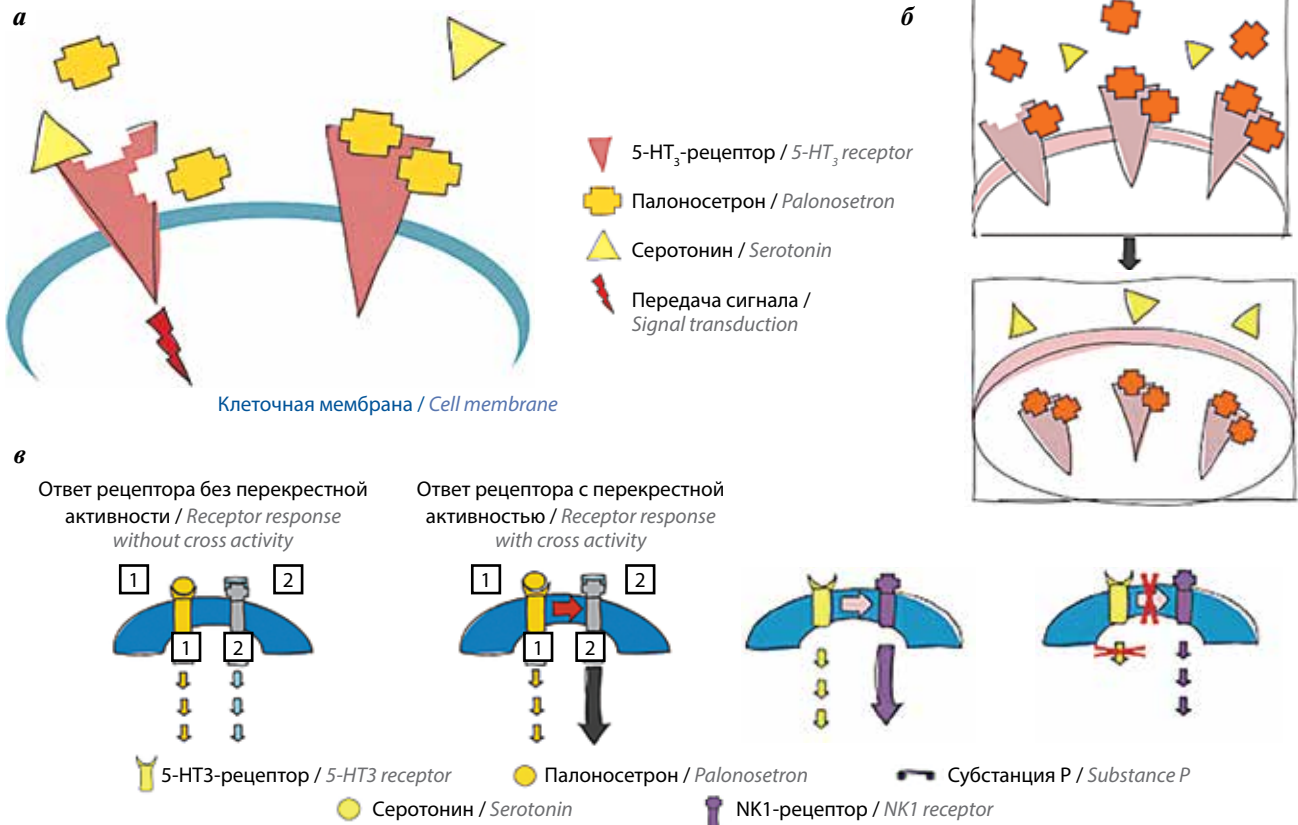


Рис. 2. Фармакологические свойства палонсетрона: а – аллостерическое связывание и положительная кооперативность [9]; б – интернализация рецепторов [11]; в – перекрестное ингибирование: 1 – серотонин, 2 – субстанция P [12]. 5-НТЗ – 5-гидрокситриптан; 3; NK1 – нейрокинин 1

Fig. 2. Pharmacological characteristics of palonosetron: a – allosteric binding and positive cooperativity [9]; б – receptor internalization [11]; в – cross inhibition: 1 – serotonin, 2 – substance P [12]. 5-HT3 – 5-hydroxytryptamine type 3; NK1 – neurokinin-1

Эметогенный потенциал препаратов для внутривенного введения определяется, как правило, для режима однократного введения, т. е. устанавливают эметогенность разовой дозы. В основе эметогенной классификации таблетированных препаратов лежит учет эметогенности полного курса лечения. Эметогенность комбинированного режима ХТ определяется, как правило, препаратом, обладающим наибольшим эметогенным потенциалом. Это положение является абсолютно верным для режимов, включающих высокоэметогенные цитостатики. Комбинация умеренно эметогенных противоопухолевых препаратов может повышать эметогенность режима в целом [2, 3].

Современные подходы к лечению и профилактике тошноты и рвоты, вызванных химиотерапией

Поскольку тошнота и рвота, индуцированные ХТ, делятся на 5 различных типов, основные медикаментозные средства для профилактики и лечения включают антагонисты рецепторов 5-НТЗ, NK1 и глюкокортикостероиды (ГКС). Также используют, но в меньшей степени, антагонисты дофамина, бензодиазепины, оланзапин и каннабиноиды (запрещены для использования в России) [2].

Классификация антиэметиков:

- антагонисты рецепторов 5-НТЗ (палонсетрон, гранисетрон, ондансетрон);
- ГКС (дексаметазон, метилпреднизолон);
- антагонисты рецепторов NK1 (нетупитант, апрепитант);
- антагонисты D2-рецепторов (метоклопрамид) [4–8].

В настоящее время выделяют антагонисты рецепторов 5-НТЗ 1-го и 2-го поколений. К препаратам 1-го поколения относятся доласетрон, гранисетрон, ондансетрон и трописетрон. Они имеют схожую эффективность, идентичный профиль токсичности и некоторые различия в аффинности и периоде полувыведения (от 4 до 10 ч). Эти препараты обладают низкой токсичностью [9, 10].

Единственным препаратом 2-го поколения является палонсетрон. Он аллостерически связывает 5-НТЗ-рецепторы, что приводит к их структурным изменениям, а также вызывает интернализацию рецепторов. Такой механизм действия служит фармакологической основой новых свойств 5-НТЗ-антагонистов 2-го поколения. В отличие от препаратов 1-го поколения палонсетрон характеризуется более высоким сродством к рецепторам и гораздо большим периодом полувыведения (около 40 ч). По данным исследований, это лекарственное средство также перекрестно блокирует передачу сигнала с NK1-рецепторов (эффект cross-talk), тем самым обеспечивая большую эффективность профилактики ТРВХ как острого, так отсроченного вариантов.

Палонсетрон обладает уникальным фармакологическим профилем по сравнению другими антагонистами рецепторов 5-НТЗ. К свойствам этого препарата относятся:

- аллостерическое связывание и положительная кооперативность;
- интернализация рецепторов (длительное ингибирование функции 5-НТЗ-рецепторов);
- ингибирование перекрестной реактивности рецепторов 5-НТЗ/NK1 (рис. 2).

Нетупитант — мощный селективный антагонист рецепторов NK1 — предотвращает тошноту и рвоту путем ингибирования взаимодействия между веществом Р и рецепторами NK1, тем самым нарушая передачу сигналов, которая была связана с отсроченной рвотой. Через 6 ч после введения однократной дозы этого препарата (300 мг) у здоровых испытуемых мужского пола активность рецепторов NK1 составила $\geq 90\%$ в нескольких областях головного мозга (включая затылочную кору, лобную кору и полосатое тело). Результаты мониторинга в течение 96 ч показали медленное снижение активности рецепторов [13].

В качестве примера одновременного применения препаратов групп блокаторов NK1- и 5-НТЗ-рецепторов можно привести препарат Акинзео® (нетупитант + палонсетрон) (рис. 3).

Результаты клинических исследований

Результаты клинического исследования II фазы (NETU 07–07) продемонстрировали высокую эффективность комбинации нетупитант + палонсетрон в дозе 300 мг по сравнению с дозами 100 и 200 мг и статистически более высокую эффективность по сравнению с палонсетроном при остром варианте ТРВХ (рис. 4). Также наблюдалась большая частота полного ответа во время отсроченного варианта ТРВХ во всех группах пациентов, получавших нетупитант + палонсетрон в дозе 300 мг по сравнению с палонсетроном ($p \leq 0,05$ — на основании логистического регрессионного анализа по сравнению с палонсетроном) (рис. 5). Частота НЯ, связанных с терапией, была низкой. Ни одно из развившихся осложнений не привело к прекращению лечения препаратами нетупитант + палонсетрон (табл. 1).

Таким образом, препарат Акинзео® (нетупитант + палонсетрон) продемонстрировал более высокую эффективность по сравнению с палонсетроном по всем вторичным конечным точкам эффективности (отсутствие рвоты и выраженной тошноты как в остром и отсроченном вариантах, так и в целом) [14]. Акинзео® (нетупитант + палонсетрон) в дозе 300 мг был выбран для последующего изучения в ходе клинических исследований III фазы.

В рандомизированном двойном слепом многоцентровом исследовании III фазы (NETU 08–18), в которое вошли 1455 пациентов, получавших 1-й курс ХТ

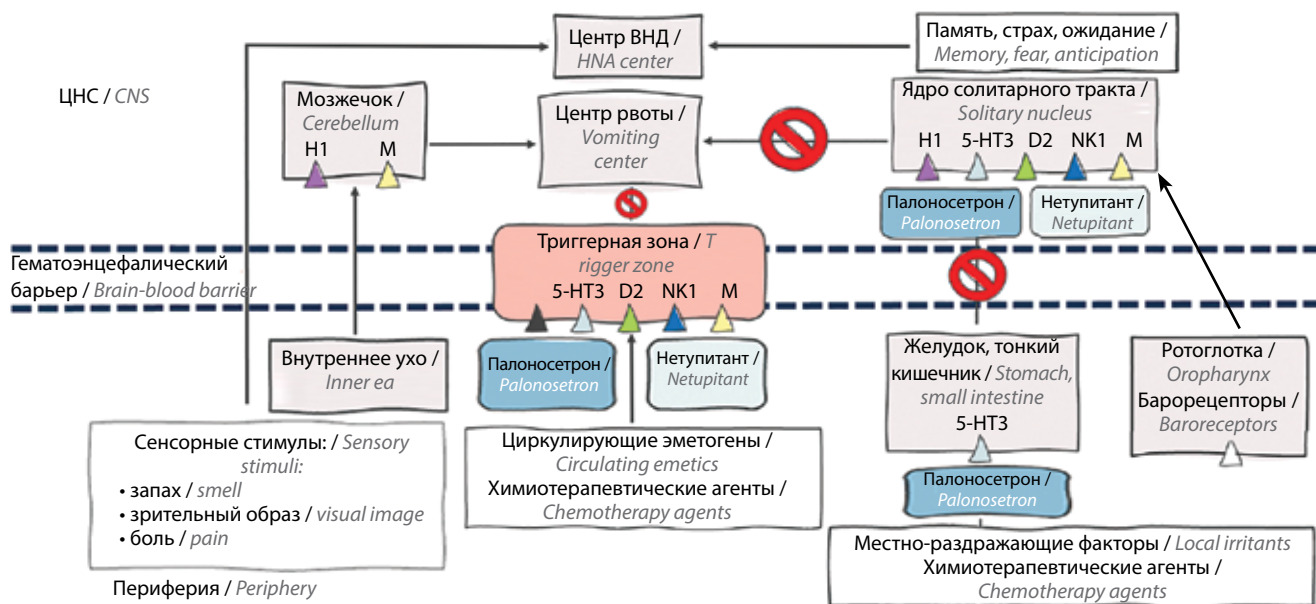


Рис. 3. Механизм действия Акинзео® (нетупитант + палонсетрон). ЦНС – центральная нервная система; H1 – гистаминовый рецептор H1; M – M-холинорецептор; ВНД – высшая нервная деятельность; 5-HT3 – 5-гидроксиทริปтантин 3; NK1 – нейрокинин 1

Fig. 3. Akinzeo® (netupitant + palonosetron) mechanism of action. CNS – central nervous system; H1 – histamine receptor H1; M – cholinoreceptor M; HNA – higher nervous activity; 5-HT3 – 5-hydroxytryptamine type 3; NK1 – neurokinin-1

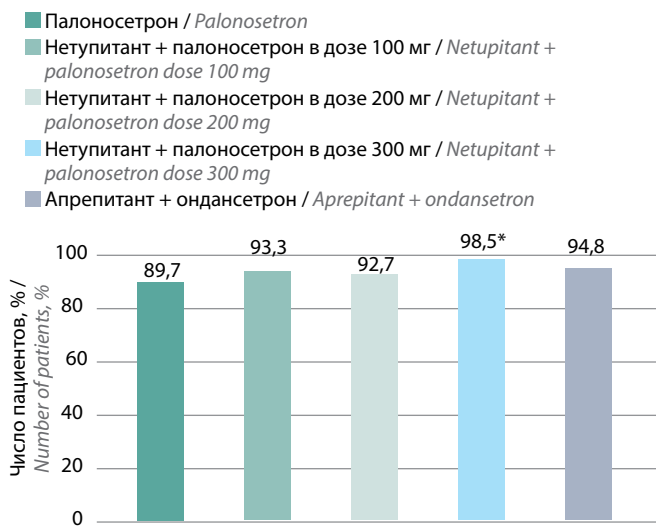


Рис. 4. Эффективность исследуемых препаратов при остром варианте тошноты и рвоты, вызванных химиотерапией (0–24 ч). * $p \leq 0,01$ на основании логистического регрессионного анализа по сравнению с палонсетроном

Fig. 4. Effectiveness of the studied drugs for acute chemotherapy-induced nausea and vomiting (0–24 h). * $p \leq 0.01$ based on logistic regression analysis

антрациклином + циклофосфамидом, проведено сравнение эффективности Акинзео® и палонсетрона [15]. Группы нетупитант + палонсетрон и палонсетрон были сопоставимы по числу больных: 726 и 729 пациентов соответственно. В ходе исследования взрослые пациенты, не получавшие ХТ (~98 % женщин), с солидными опухолями (~97 % с раком молочной железы) были рандомизированы для получения комбинации нетупитант + палонсетрон или палонсетрона. При-

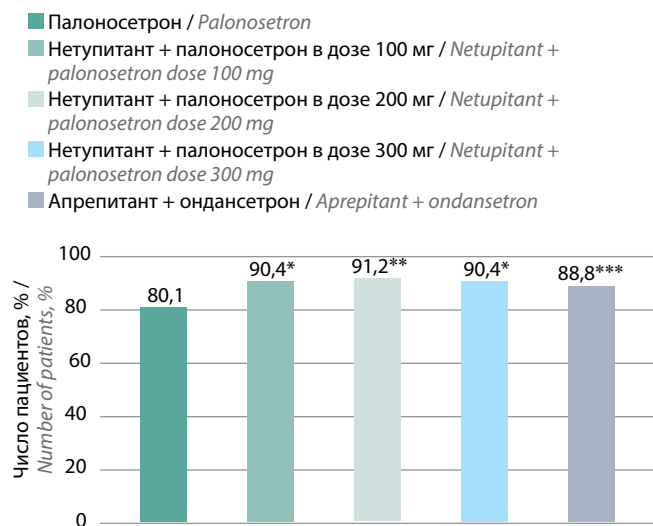


Рис. 5. Эффективность исследуемых препаратов при отсроченном варианте тошноты и рвоты, вызванных химиотерапией (25–120 ч). * $p \leq 0,05$ на основании логистического регрессионного анализа по сравнению с палонсетроном; ** $p \leq 0,01$ на основании логистического регрессионного анализа по сравнению с палонсетроном; *** $p \leq 0,5$ на основании логистического регрессионного post-hoc анализа по сравнению с палонсетроном

Fig. 5. Effectiveness of the studied drugs for delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting (25–120 h). * $p \leq 0.05$ based on logistic regression analysis compared to palonosetron; ** $p \leq 0.01$ based on logistic regression analysis compared to palonosetron; *** $p \leq 0.5$ based on logistic regression post-hoc analysis compared to palonosetron

мерно у 2/3 больных, участвовавших в исследовании, схема ХТ включала доксорубин + циклофосфамид, а 1/3 больных получали эпирубицин + циклофосфамид. Первичной конечной точкой исследования была

Таблица 1. Нежелательные явления, возникшие на фоне лечения исследуемыми препаратами, n (%)

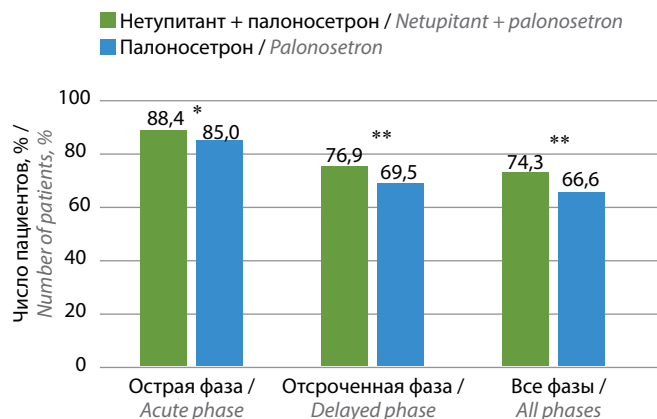
Table 1. Adverse events during treatment with the studied drugs, n (%)

Нежелательное явление Adverse event	Палонсетрон (n = 136) Palonosetron (n = 136)	Нетупитант + палонсетрон в дозе 100 мг (n = 135) Netupitant + palonosetron dose 100 mg (n = 135)	Нетупитант + палонсетрон в дозе 200 мг (n = 138) Netupitant + palonosetron dose 200 mg (n = 138)	Нетупитант + палонсетрон в дозе 300 мг (n = 136) Netupitant + palonosetron dose 200 mg (n = 136)	Апрепитант + ондансетрон (n = 134) Aprepitant + ondansetron (n = 134)
Все нежелательные явления All adverse events	67 (49,3)	55 (40,7)	71 (51,4)	68 (50,0)	71 (53,0)
Нежелательные явления, связанные с проводимой терапией Adverse events associated with the therapy	17 (12,5)	18 (13,3)	24 (17,4)	21 (15,4)	26 (19,4)
Тяжелые нежелательные явления, связан- ные с проводимой терапией Severy adverse events associated with the therapy	2 (1,5)	0	3 (2,2)	0	4 (3,0)
Серьезные нежелательные явления, возникшие вследствие проводимой терапии Serious adverse events developed due to the therapy	0	0	1 (0,7)	0	0
Нежелательные явления, возникшие вследствие проводимой терапии, привед- шие к ее прекращению Adverse events developed due to the therapy causing therapy cancellation	0	0	1 (0,7)	0	0
Летальный исход Death	0	1 (0,7)	0	0	0

частота полного ответа во время отсроченной фазы 1-го цикла ХТ.

Аналогично результатам исследования II фазы, в котором осуществляли подбор дозы для пациентов, получавших ХТ, эффективность перорального нетупитанта + палонсетрона превосходила таковую у палонсетрона в предотвращении ТРВХ у пациентов, получавших 1-й курс ХТ антрациклином + циклофосфамидом [15]. Частота полных ответов у пациентов, получавших нетупитант + палонсетрон, была значительно выше, чем у пациентов группы палонсетрона в острой, отсроченной и общей фазах после 1-го цикла ХТ ($p = 0,047$; $p = 0,001$) (рис. 6). По сравнению с палонсетроном комбинация нетупитант + палонсетрон была связана со значительно более высокими показателями отсутствия возникновения рвоты ($p = 0,025$; $p = 0,004$; $p < 0,001$), значительной тошноты ($p = 0,747$; $p = 0,014$; $p = 0,020$) и полного отсутствия рвоты в каждой из фаз обострения ($p = 0,528$; $p = 0,005$; $p = 0,020$), отсроченной и общей. В фазе обострения различия между группами по показателям отсутствия сильной тошноты и полного отсутствия рвоты были незначительными (рис. 7–9).

Самыми частыми НЯ в обеих группах были головная боль и запор. Головная боль как симптом встречалась

Рис. 6. Частота полного ответа. * $p = 0,047$; ** $p = 0,001$ Fig. 6. Complete response rate. * $p = 0,047$; ** $p = 0,001$

несколько чаще в группе нетупитант + палонсетрон по сравнению с группой палонсетрона: в 24 (3,3 %) и 22 (3 %) случаях соответственно. Частота запора в обеих группах была одинаковой и составила 2,1 % (табл. 2).

Таким образом, при применении нетупитанта + палонсетрона наблюдалась более высокая частота полного ответа во время всех фаз после проведения ХТ.

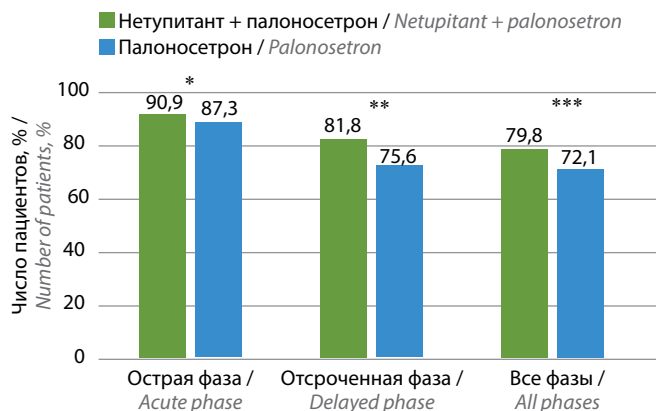


Рис. 7. Частота отсутствия рвоты. * $p = 0,025$; ** $p = 0,004$; *** $p < 0,001$
 Fig. 7. Rate of absence of vomiting. * $p = 0.025$; ** $p = 0.004$; *** $p < 0.001$

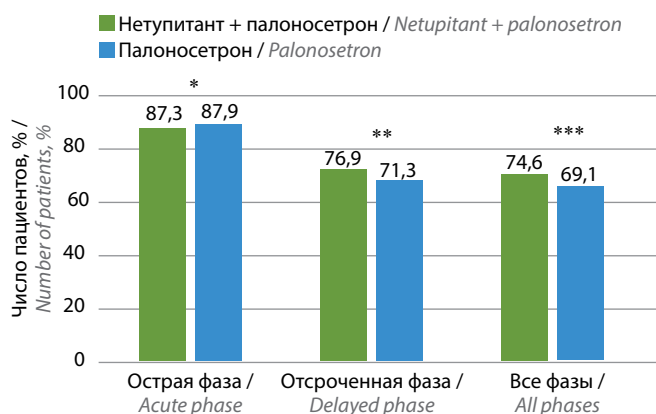


Рис. 8. Частота отсутствия выраженной тошноты (оценка по визуальной аналоговой шкале >25 баллов). * $p = 0,747$; ** $p = 0,014$; *** $p = 0,020$
 Fig. 8. Rate of absence of marked nausea (visual analog scale score >25 points). * $p = 0.747$; ** $p = 0.014$; *** $p = 0.020$

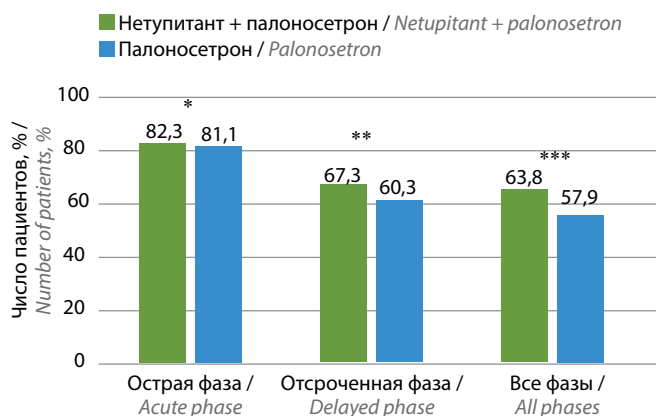


Рис. 9. Полное отсутствие рвоты (полный ответ, отсутствие выраженной тошноты). * $p = 0,528$; ** $p = 0,005$; *** $p < 0,020$
 Fig. 9. No vomiting at all (complete response, absence of marked nausea). * $p = 0.528$; ** $p = 0.005$; *** $p < 0.020$

В ходе отсроченной фазы эффективность нетупитанта + палонсетрона была выше по всем конечным точкам. Частота НЯ, связанных с проводимой терапией,

оказалась низкой. Ни одно из развившихся НЯ не привело к прекращению терапии нетупитантом + палонсетроном. Не зарегистрировано серьезных НЯ и летальных исходов [15].

Таблица 2. Частые нежелательные явления, связанные с проводимой терапией, n (%)

Нежелательное явление / Adverse event	Нетупитант + палонсетрон (n = 725) / Netupitant + palonosetron (n = 725)	Палонсетрон (n = 725) / Palonosetron (n = 725)
Головная боль / Headache	24 (3,3)	22 (3,0)
Запор / Constipation	15 (2,1)	15 (2,1)

В другом многоцентровом рандомизированном открытом проспективном исследовании (NCT03831633), проведенном с ноября 2018 г. по октябрь 2019 г. в параллельных группах, сравнивалась эффективность комбинаций апрепитант + ондансетрон + ГКС и Акинзео® + ГКС. В нем приняли участие 30 клинических центров Франции (табл. 3) [16].

Установлена не меньшая эффективность комбинации нетупитант + палонсетрон при приеме внутрь по сравнению с терапией апрепитантом в полной выборке для анализа во всех фазах. Что касается первичной конечной точки (полный ответ) на протяжении всех фаз, то частота полного ответа на лечение в группе нетупитанта + палонсетрона при приеме внутрь составила 65,2 %, в группе апрепитанта – 53,8 % (отношение рисков 9,7 %; 95 % доверительный интервал –1,6...21,0). При оценке вторичных конечных точек (полный ответ) частота ответа также была выше в группе нетупитанта + палонсетрона при приеме внутрь во время острой (74,5 % против 68,1 %) и отсроченной (90,4 % против 85,9 %) фаз (рис. 10).

Заключение

Преимущества использования в клинической практике комбинированного блокатора нетупитант + палонсетрон (Акинзео®):

- высокая эффективность при умеренно эметогенной/высокоэметогенной ХТ;
- благоприятный профиль безопасности;
- удобство применения (однократный прием, 2 препарата в 1);
- длительность эффекта;
- возможность снижения дозы ГКС.

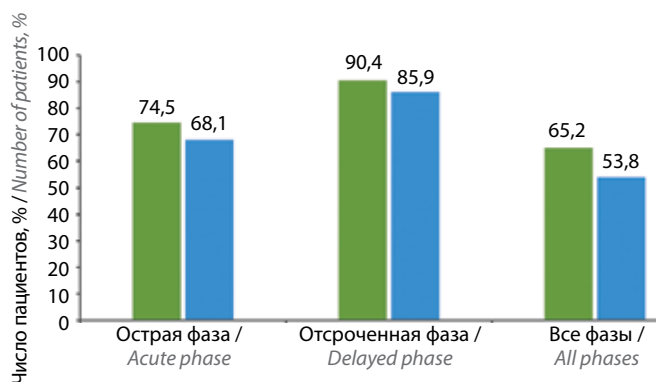
Профилактика тошноты и рвоты у пациентов, получающих эметогенную противоопухолевую терапию, играет большую роль не только с точки зрения нивелирования данных НЯ, но и для обеспечения

Таблица 3. Дизайн клинического исследования (NCT03831633)

Table 3. Clinical trial design (NCT03831633)

Препарат Drug	Способ применения Administration regimen	Доза Dose			
		День 1 Day 1	День 2 Day 2	День 3 Day 3	День 4 Day 4
Нетупитант + палонсетрон + дексаметазон Netupitant + palonosetron + dexamethasone					
Нетупитант + палонсетрон внутри Netupitant + palonosetron <i>per os</i>	Одна капсула внутрь приблизительно за 1 ч до химиотерапии One capsule <i>per os</i> approximately 1 hour before chemotherapy	1 капсула 1 capsule	—	—	—
Дексаметазон Dexamethasone	Ежедневное применение Daily administration	8 мг 8 mg	8 мг 8 mg	8 мг 8 mg	8 мг 8 mg
Апрепитант + ондансетрон + дексаметазон Aprepitant + ondansetron + dexamethasone					
Апрепитант Aprepitant	Одна доза внутрь приблизительно за 1 ч до химиотерапии и 1 раз в день на 2-й и 3-й дни One dose <i>per os</i> approximately 1 hour before chemotherapy and once a day on days 2 and 3	125 мг 125 mg	80 мг 80 mg	80 мг 80 mg	—
Ондансетрон Ondansetron	Внутривенное введение вместе с апрепитантом перед химиотерапией в 1-й день Intravenous administration with aprepitant prior to chemotherapy on day 1	8 мг 8 mg	—	—	—
Дексаметазон Dexamethasone	Ежедневное применение Daily administration	8 мг 8 mg	8 мг 8 mg	8 мг 8 mg	8 мг 8 mg

■ Нетупитант + палонсетрон внутри (n = 187) / Netupitant + palonosetron *per os* (n = 187)
■ Апрепитант + ондансетрон (n = 186) / Aprepitant + ondansetron (n = 186)



Показатель / Parameter	Острая фаза (0–24 ч) / Acute phase (0–24 hours)	Отсроченная фаза (>24–120 ч) / Delayed phase (>24–120 hours)	Все фазы (0–120 ч) / All phases (0–120 hours)
Отношение рисков: нетупитант + палонсетрон и апрепитант / Hazard ratio: netupitant + palonosetron and aprepitant	5,4 %	2,6 %	9,7 %
95 % доверительный интервал / 95 % confidence interval	–5,5...16,3	–3,4...8,6	–1,6...21,0

Рис. 10. Частота полного ответа на лечение в общей популяции

Fig. 10. Complete response rate in the total population

должного уровня приверженности пациента к лечению (комплаенса).

Таким образом, Акинзео® является высокоэффективным и максимально безопасным препаратом. На основании анализа проведенных исследований можно сделать вывод, что Акинзео® превосходит 5HT₃-антагонисты 1-го поколения в профилактике острого и, что особенно важно, отсроченного вариантов ТРВХ.

В настоящее время согласно современным практическим рекомендациям Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) 2023 г. рекомендовано использование антагониста рецепторов 5-HT₃ и NK1 (например, Акинзео®) для профилактики и лечения тошноты и рвоты у онкологических пациентов при проведении высокоэметогенной ХТ. Что касается 5HT₃-антагонистов, таких как палонсетрон, рекомендовано их использование не только при высокоэметогенной ХТ, но и при умеренно эметогенной ХТ. Немаловажным является то, что у пациентов с синдромом врожденного удлинения интервала QT следует избегать применения препаратов 1-го поколения 5-HT₃-антагонистов. Палонсетрон как препарат 2-го поколения не оказывает влияния на параметры электрокардиографии (интервал QT). Он имеет в 30 раз более сильное сродство к 5HT₃-рецепторам, чем препараты 1-го поколения, и длительный период полувыведения [3].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Brunton L., Hilal-Dandan R., Knollman B. Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics. McGraw-Hill Education, 2018.
2. Adel N. Overview of chemotherapy-induced nausea and vomiting and evidence-based therapies. *Am J Manag Care* 2017;23(14 Suppl): S259–65.
3. RUSSCO. Практические рекомендации по профилактике и лечению тошноты и рвоты у онкологических больных. 2023. RUSSCO. Practice guidelines for the prevention and treatment of nausea and vomiting in cancer patients. 2023. (In Russ.).
4. Hesketh P.J. New treatment options for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Support Care Cancer* 2004;12(8):550–4. DOI: 10.1007/s00520-004-0651-0
5. Janelins M.C., Tejani M.A., Kamen C. et al. Current pharmacotherapy for chemotherapy-induced nausea and vomiting in cancer patients. *Expert Opin Pharmacother* 2013;14(6):757–66. DOI: 10.1517/14656566.2013.776541
6. Hesketh P.J. Potential role of the NK1 receptor antagonists in chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Support Care Cancer* 2001;9(5):350–4. DOI: 10.1007/s00520000199
7. Rizzi A., Campi B., Camarda V. et al. *In vitro* and *in vivo* pharmacological characterization of the novel NK1 receptor selective antagonist Netupitant. *Peptides* 2012;37(1):86–97. DOI: 10.1016/j.peptides.2012.06.010
8. Frame D.G. Best practice management of CINV in oncology patients: I. Physiology and treatment of CINV. Multiple neurotransmitters and receptors and the need for combination therapeutic approaches. *J Support Oncol* 2010;8(2 Suppl 1):5–9.
9. Rojas C., Slusher B.S. Pharmacological mechanisms of 5-HT₃ and tachykinin NK₁ receptor antagonism to prevent chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Eur J Pharmacol* 2012;684(1–3):1–7. DOI: 10.1016/j.ejphar.2012.01.046
10. Wöng E.H.F., Clark R., Leung E. et al. The interaction of RS 25259-197, a potent and selective antagonist, with 5-HT₃ receptors, *in vitro*. *Br J Pharmacol* 1995;114(4):851–9. DOI: 10.1111/j.1476-5381.1995.tb13282.x
11. Rojas C., Thomas A.G., Alt J. et al. Palonosetron triggers 5-HT(3) receptor internalization and causes prolonged inhibition of receptor function. *Eur J Pharmacol* 2010;626(2–3):193–9. DOI: 10.1016/j.ejphar.2009.10.002
12. Rojas C., Li Y., Zhang J. et al. The antiemetic 5-HT₃ receptor antagonist Palonosetron inhibits substance P-mediated responses *in vitro* and *in vivo*. *J Pharmacol Exp Ther* 2010;335(2):362–8. DOI: 10.1124/jpet.110.166181
13. Shirley M. Netupitant/palonosetron: a review in chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Drugs* 2021;81(11):1331–42. DOI: 10.1007/s40265-021-01558-2
14. Hesketh P.J., Rossi G., Rizzi G. et al. Efficacy and safety of NEPA, an oral combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy: a randomized dose-ranging pivotal study. *Ann Oncol* 2014;25(7):1340–6. DOI: 10.1093/annonc/mdu110
15. Aapro M., Rugo H., Rossi G. et al. A randomized phase III study evaluating the efficacy and safety of NEPA, a fixed-dose combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy. *Ann Oncol* 2014;25(7):1328–33. DOI: 10.1093/annonc/mdu101
16. Zelek L., Navari R., Aapro M., Scotté F. Single-dose NEPA versus an aprepitant regimen for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving moderately emetogenic chemotherapy. *Cancer Med* 2023;12:15769–76. DOI: 10.1002/cam4.6121

Вклад авторов

М.Б. Пак: получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи, редактирование, формулировка выводов;

П.А. Зейналова, А.М. Мудунов, С.В. Берелавичус: обзор публикаций по теме статьи, редактирование, анализ полученных данных;

Ф.У. Танкиева: написание текста статьи, редактирование, анализ полученных данных, формулировка выводов;

И.А. Дугужева: обзор публикаций по теме статьи, редактирование.

Authors' contributions

M.B. Pak: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme, article writing, editing, formulation of conclusions;

P.A. Zeinalova, A.M. Mudunov, S.V. Berelavichus: reviewing of publications of the article's theme, editing, analysis of the obtained data;

F.U. Tankieva: article writing, editing, analysis of the obtained data, formulation of conclusions;

I.A. Duguzheva: reviewing of publications of the article's theme, editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

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

П.А. Зейналова / P.A. Zeinalova: <https://orcid.org/0000-0003-1564-424X>

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

С.В. Берелавичус / S.V. Berelavichus: <https://orcid.org/0000-0001-8727-6111>

Ф.У. Танкиева / F.U. Tankieva: <https://orcid.org/0009-0000-5735-8538>

И.А. Дугужева / I.A. Duguzheva: <https://orcid.org/0009-0006-2038-1631>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 10.05.2024. **Принята к публикации:** 10.06.2024. **Опубликована онлайн:** 00.00.0000.

Article submitted: 10.05.2024. **Accepted for publication:** 10.06.2024. **Published online:** 00.00.0000.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-2-36-47>

Селективный опиоидный агонист Тафалгин® как компонент послеоперационного обезболивания в различных областях хирургии: наблюдательное многоцентровое исследование «НИКИТА»

А.Е. Карелов¹, А.М. Овезов², И.Б. Заболотских³⁻⁵, В.Э. Хороненко⁶, Г.Р. Абузарова⁶, Т.С. Мусаева³, Т.В. Клыпа⁷, Г.В. Родоман^{8, 9}, М.И. Александров⁸, С.А. Божкова¹⁰, А.В. Боярков¹¹, А.Л. Потапов¹², И.В. Шаймарданов¹³, Д.В. Емельянов¹⁴, С.А. Ильин¹⁵, Е.В. Недуруев¹⁶, Н.П. Шевченко¹⁷, Г.С. Соловьев¹⁸, А.С. Сорокин¹⁹, О.Ю. Гамзелева²⁰, Ю.Н. Краевская²⁰

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41;

²ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; Россия, 129110 Москва, ул. Щепкина, 61/2, корп. 1;

³ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 350063 Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4;

⁴ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии»; Россия, 141534 Московская обл., г.о. Солнечногорск, д. Лыткино, 777;

⁵ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» Минздрава Краснодарского края; Россия, 350012 Краснодар, ул. Красных Партизан, 6/2;

⁶Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3;

⁷ГБУ «Федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства России»; Россия, 115682 Москва, Ореховый б-р, 28;

⁸ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 127015 Москва, ул. Писцовая, 10;

⁹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117513 Москва, ул. Островитянова, 1;

¹⁰ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена» Минздрава России; Россия, 195427 Санкт-Петербург, ул. Академика Байкова, 8;

¹¹ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 142770 Москва, пос. Коммунарка, ул. Сосенский Стан, 8;

¹²Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249036 Обнинск, ул. Королева, 4;

¹³ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер им. проф. М.З. Сигала»; Россия, 420029 Казань, Сибирский тракт, 29;

¹⁴ГАУЗ НО НИИКО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 603126 Нижний Новгород, ул. Деловая, 11/1;

¹⁵Клиническая больница АО «Группа компаний «Медси»; Россия, Московская обл., 143442 г. о. Красногорск, пос. Отрадное, 2, стр. 1;

¹⁶ОБУЗ «Курский онкологический научно-клинический центр им. Г.Е. Островерхова» Минздрава Курской обл.; Россия, 305524 Курская обл., Курский р-н, х. Кислино, ул. Елисева, 1;

¹⁷ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1»; Россия, 350040 Краснодар, ул. Дмитрова, 146;

¹⁸ФГБУ «1472 Военно-морской клинический госпиталь» Минобороны России; Россия, 299001 Севастополь, Госпитальный спуск, 1;

¹⁹ФГБОУ ВО «Российский экономический университет им. Г.В. Плеханова»; Россия, 117997 Москва, Стремянный пер., 36;

²⁰ЗАО «ФармФирма «Сотекс»; Россия, 115201 Москва, Каширское шоссе, 22, корп. 4, стр. 7

Контакты: Алексей Евгеньевич Карелов a.karelov@mail.ru

Введение. Роль пептидов в регуляции антиноцицептивной системы все чаще становится объектом исследования ученых. Первый зарегистрированный пептидный анальгетик тирозил-D-аргинил-фенилаланил-глицин амида ацетат, который сегодня можно применять в клинической практике, появился в России под названием Тафалгин® (ЗАО ФармФирма «Сотекс», Россия). Эффективность и безопасность этого лекарственного средства в послеоперационном обезболивании у различных когорт пациентов была оценена в рамках всероссийской мультицентровой проспективной наблюдательной программы «НИКИТА» («Неинтервенционное клиническое исследование Тафалгина®»). **Цель исследования** – анализ эффективности и безопасности Тафалгина® в послеоперационном обезболивании в различных областях хирургии.

Материалы и методы. В наблюдательную программу «НИКИТА» вошли 887 пациентов, в том числе со злокачественными новообразованиями различных локализаций из 15 исследовательских центров разных городов России. Всем больным проведено хирургическое вмешательство в различных анатомических областях в условиях общей, регионарной или комбинированной анестезии. Принципиальная схема послеоперационного обезбоживания базировалась на мультимодальном подходе, при котором наряду с пептидным опиоидным агонистом использовали ацетаминофен, ингибиторы циклооксигеназы в сочетании с регионарной анестезией или без нее. В исследовании также были включены пациенты, которым выполняли операции небольшого объема, а обезбоживание проводили в режиме монотерапии Тафалгином® с последующим переходом на ингибиторы циклооксигеназы. Первичной конечной точкой наблюдательной программы «НИКИТА» был ответ на терапию после первого применения Тафалгина®. Под ответом на лечение подразумевали снижение выраженности болевого синдрома по числовой рейтинговой шкале через 15–60 мин после подкожной инъекции препарата и сохранение анальгетического эффекта через 3 ч. Вторичными конечными точками наблюдения считали среднее время начала анальгезии после введения 1-й разовой дозы препарата (в мин), продолжительность действия разовой дозы препарата, виды и частоту нежелательных реакций, в том числе серьезных, в частности, со стороны центральной нервной, дыхательной систем, желудочно-кишечного тракта, возникших в ходе наблюдательной программы, а также удовлетворенность обезбоживанием пациентов и врачей. Для оценки значимости изменения интенсивности боли в покое и при движении во времени с учетом вида операции использовали дисперсионный анализ с повторными измерениями, для попарного сравнения двух временных периодов – *t*-критерий Стьюдента для зависимых выборок. Различия считались значимыми при $p = 0,05$.

Результаты. Статистически значимое снижение интенсивности боли в общей группе больных отмечено уже к 15-й минуте после введения Тафалгина® и достигло минимального значения через 40 мин после инъекции препарата ($p < 0,05$). Доля пациентов, ответивших на обезбоживающую терапию Тафалгином®, составила 96,5 %. При применении препарата чаще всего отмечали незначимое (10–15 мм рт. ст.) снижение артериального давления (1,7 % случаев) и головокружение (1 % случаев). У некоторых больных наблюдалось несколько нежелательных реакций. Удовлетворенность обезбоживающим действием Тафалгина® была довольно высокой как у пациентов, так и у врачей-исследователей.

Заключение. Тафалгин® обладает выраженным анальгезирующим действием и эффективен для обезбоживания после хирургических вмешательств разных объема и травматичности. Применение этого препарата ассоциируется с низкой частотой развития нежелательных реакций и отсутствием депрессии дыхания в спектре побочных эффектов, свойственных опиоидным агонистам. Таким образом, Тафалгин® может быть рекомендован к применению в клинической практике для послеоперационного обезбоживания после разных видов хирургических вмешательств.

Ключевые слова: послеоперационная анальгезия, пептидный анальгетик, Тафалгин®

Для цитирования: Карелов А.Е., Овезов А.М., Заболотских И.Б. и др. Селективный опиоидный агонист Тафалгин® как компонент послеоперационного обезбоживания в различных областях хирургии: наблюдательное многоцентровое исследование «НИКИТА». Опухли головы и шеи 2024;14(2):36–47.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-2-36-47>

Selective opioid agonist Taphalgin® as a component of postoperative analgesia in various surgical areas: “NIKITA” observational multicenter study

A.E. Karelov¹, A.M. Ovezov², I.B. Zabolotskikh³⁻⁵, V.E. Khoronenko⁶, G.R. Abuzarova⁶, T.S. Musaeva³, T.V. Klypa⁷, G.V. Rodoman^{8,9}, M.I. Alexandrov⁸, S.A. Bozhkova¹⁰, A.V. Boyarkov¹¹, A.L. Potapov¹², I.V. Shaimardanov¹³, D.V. Yemelyanov¹⁴, S.A. Ilyin¹⁵, E.V. Neduruyev¹⁶, N.P. Shevchenko¹⁷, G.S. Solovyov¹⁸, A.S. Sorokin¹⁹, O.Yu. Gamzeleva²⁰, Yu.N. Kraevskaya²⁰

¹I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia; 41 Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015, Russia;

²M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute; Bld. 1, 61/2 Shchepkina St., Moscow 129110, Russia;

³Kuban State Medical University, Ministry of Health of Russia; 4 Mitrofana Sedina St., Krasnodar 350063, Russia;

⁴Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology; 777 Lytkino, Solnechnogorsk, Moscow Region 141534, Russia;

⁵Krasnodar Regional Clinical Hospital No. 2; 6/2 Krasnykh Partizan St., Krasnodar 350012, Russia;

⁶P.A. Herten Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinsky Proezd, Moscow 125284, Russia;

⁷Federal Scientific and Clinical Center of the Federal Medical and Biological Agency of Russia; 28 Orekhovy bul'var, Moscow 115682, Russia;

⁸City Clinical Hospital No. 24, Moscow Healthcare Department; 10 Pistovaya St., Moscow 127015, Russia;

⁹Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117513, Russia;

¹⁰R.R. Vreden National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, Ministry of Health of Russia; 8 Akademika Baykova St., Saint Petersburg 195427, Russia;

¹¹Moscow Multidisciplinary Clinical Center "Kommunarka", Moscow Healthcare Department; 8 Sosenskiy Stan, Kommunarka, Moscow 142770, Russia;

¹²A.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;

¹³Republican Clinical Oncological Dispensary named after Prof. M. Z. Sigal; 29 Sibirskiy Trakt, Kazan 420029, Russia;

¹⁴Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncological Dispensary; 11/1 Delovaya St., Nizhny Novgorod 603126, Russia;

¹⁵Clinical Hospital of Medsi Group of Companies; Bld. 1, 2 Otradnoye, Moscow Region, Krasnogorsk 143442, Russia;

¹⁶Kursk Oncological Scientific and Clinical Center named after G.E. Ostroverkhov, Ministry of Health of the Kursk Region; 1 Eliseeva St., Kislino, Kursk District, Kursk Region 305524, Russia;

¹⁷Clinical Oncological Dispensary No. 1; 146 Dmitrova St., Krasnodar 350040, Russia;

¹⁸1472 Naval Clinical Hospital, Ministry of Defense of Russia; 1 Hospital Descent, Sevastopol 299001, Russia;

¹⁹Plekhanov Russian University of Economics; 36 Stremyanny Lane, Moscow 117997, Russia;

²⁰PharmFirma "Sotex"; Bld. 7, Block 4, 22 Kashirskoe Shosse, Moscow 115201, Russia

Contacts: Alexey Evgenievich Karelov a.karelov@mail.ru

Introduction. The role of peptides in antinociceptive system regulation has become a subject of interest for scientists worldwide. The first registered peptide analgesic tyrosyl-D-arginyl-phenylalanyl-glycinamide acetate which currently can be used in clinical practice was developed in Russia under the name Taphalgin® (PharmFirma "Sotex", Russia). The effectiveness and safety of this pharmaceutical in postoperative pain management was evaluated in the all-Russia multicenter prospective observation program NICITA (Non-interventional Clinical Trial of Taphalgin®).

Aim. To analyze the effectiveness and safety of Taphalgin® in postoperative pain management in various surgical fields.

Materials and methods. The observational program NICITA included 887 patients including patients with malignant tumors of various locations from 15 study centers in different Russian cities. All patients underwent surgical interventions in various anatomical areas under general, regional and combination anesthesia. The principal scheme of postoperative pain management was based on the multimodal approach which included peptide opioid agonist alongside acetaminophen, cyclooxygenase inhibitors in combination with regional anesthesia or without it. The study also included patients who underwent small-volume surgeries, and pain was managed through Taphalgin® monotherapy with subsequent switch to cyclooxygenase inhibitors. The primary endpoint of the NICITA observational program was response to therapy after the first Taphalgin® administration. Decreased pain syndrome per the numerical rating scale 15–60 min after subcutaneous injection and maintenance of analgesic effect 3 h later were considered treatment response. The secondary endpoints included mean time to analgesia start after administration of the 1st single drug dose (in min), duration of effect, types and frequency of adverse reactions including serious in the central nervous system, pulmonary system, gastrointestinal tract developed during the observational program, as well as patient and research physician satisfaction with pain management. To evaluate the significance of pain intensity change at rest and in motion in time, analysis of variance with repeat measurements was used; for pairwise comparison of two time periods, Student's t-test for dependent samples was used. The differences were considered significant at $p = 0.05$.

Results. Statistically significant decrease in pain intensity in the total patient group was observed 15 minutes after Taphalgin® administration; it reached its minimum 40 min after the injection ($p < 0.05$). The percentage of patients responding to analgesic therapy with Taphalgin® was 96.5 %. During administration of the drug, insignificant decrease (10–15 mmHg) in arterial blood pressure (1.7 % of cases) and vertigo (1 % of cases) were observed. In some patients, several adverse reactions were observed. Satisfaction with analgesic effect of Taphalgin® was relatively high both in patients and research physicians.

Conclusion. Taphalgin® has pronounced analgesic effect and is effective for pain management after surgical interventions of various volumes and injury level. The use of this drug is associated with low rate of adverse reactions and absence of pulmonary depression characterizing opioid agonists. Therefore, Taphalgin® can be recommended for clinical use for postoperative pain management after various types of surgical interventions.

Keywords: postoperative analgesia, peptide analgesic, Taphalgin®

For citation: Karelov A.E., Ovezov A.M., Zabolotskikh I.B. et al. Selective opioid agonist Taphalgin® as a component of postoperative analgesia in various surgical areas: "NIKITA" observational multicenter study. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2024;14(2):36–47. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-2-36-47>

Введение

По мнению многих исследователей, качество терапии послеоперационного болевого синдрома по-прежнему неудовлетворительно [1]. Так, R.A. Armstrong и соавт. показали, что у 75 % больных после хирургических вмешательств уровень боли в послеоперационный период достигает высокой и умеренной интенсивности [2]. Поэтому разработка новых эффективных и безопасных схем фармакотерапии боли после операции остается актуальной задачей современной анестезиологии.

В настоящее время терапия послеоперационной боли заключается в максимально широком применении мультимодального подхода. Предложенный около 30 лет назад [3], он сохраняет свою актуальность и подталкивает к поиску наиболее эффективных сочетаний средств для обезболивания.

Основопологающим принципом мультимодальной анальгезии является применение фармакологических препаратов с различными механизмами антиноцицептивного действия, при этом их анальгетический эффект должен суммироваться. Наиболее часто в клинической практике используется комбинация ингибиторов циклооксигеназы, местных анестетиков (для регионарных методов анестезии) и агонистов опиоидных рецепторов. В то же время продолжается изучение возможности расширения списка анальгезирующих лекарственных средств. Усилить эффективность стандартной схемы обезболивания предлагается добавлением антиконвульсантов, антидепрессантов, стероидных анальгетиков, инфузии кетамина, лидокаина, дексметомидина, солей магния и др. [4], однако это пока не привело к созданию устойчивой мультимодальной схемы. Прорыв в этой области связывают с появлением нового подхода к послеоперационной анальгезии с использованием высокотехнологичных методов регионарного обезболивания, углублением фундаментальных представлений о механизмах боли и др. Среди перспективных решений особое место занимают поиск и внедрение в клиническую практику новых лекарственных средств.

В последние десятилетия интерес ученых разных стран вызывает определение роли пептидов в регуляции антиноцицептивной системы. Как следствие, в мировой фармацевтике появились новые обезболивающие пептидные препараты, привлекательные своим природным происхождением, высокой эффективностью, возможностью использования в малых дозах и отсутствием побочных реакций [5–10].

В начале XXI в. было проведено немало работ, посвященных поиску новых молекул пептидных анальгетиков, но ни одна из них не дошла до фармакопейной стадии, что связано с метаболической нестабильностью, трудностями в преодолении гематоэнцефалического барьера и низкой биодоступностью данных

молекул. Большинство исследований проводилось в странах с максимальным количеством пептидных разработок – в Японии и Китае, а также в России, США и Европе, но первый зарегистрированный пептидный анальгетик появился в России. Этот новый препарат под названием тирозил-D-аргинил-фенилаланил-глицин амида ацетат – Тафалгин® (ЗАО «ФармФирма «Сотекс», Россия) – сегодня можно применять в клинической практике.

Следует отметить, что эффективность Тафалгина® в терапии послеоперационной боли уже была показана в простом слепом многоцентровом сравнительном рандомизированном исследовании с участием 250 пациентов с послеоперационной болью после плановых операций средней степени травматичности. Данный препарат по эффективности не уступает тримеперидину (промедолу) и характеризуется хорошей переносимостью [11]. В рамках дальнейшего изучения спектра использования Тафалгина® в повседневной клинической практике, а также для получения дополнительных данных о его эффективности и безопасности у разных категорий больных проведена всероссийская мультицентровая проспективная наблюдательная программа «НИКИТА» («Неинтервенционное клиническое исследование Тафалгина®»). В данной статье рассмотрены результаты применения Тафалгина® у пациентов в раннем послеоперационном периоде (наблюдательная программа «НИКИТА-А»).

Цель исследования – анализ эффективности и безопасности послеоперационного применения препарата Тафалгин® в различных областях хирургии.

Материалы и методы

Проанализирован опыт применения Тафалгина® у 887 пациентов, в том числе со злокачественными новообразованиями различных локализаций, с марта 2023 г. по май 2024 г. получавших лечение в 15 крупных медицинских центрах разных городов России (Москвы, Санкт-Петербурга, Казани, Краснодара, Курска, Обнинска, Севастополя).

Всем исследуемым пациентам проведено хирургическое вмешательство в различных анатомических областях в условиях общей, регионарной или сочетанной анестезии. В табл. 1 представлена характеристика больных, а в табл. 2 – их распределение по видам хирургических вмешательств.

До включения в исследование каждый пациент подписал добровольное информированное согласие на сбор, хранение и анализ его обезличенных, закодированных данных.

Критерии включения:

- возраст 18 лет и старше;
- первое назначение Тафалгина® с целью купирования болевого синдрома средней и сильной интенсивности после хирургического вмешательства;

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование ($n = 887$)**Table 1.** Characteristics of the patients included in the study ($n = 887$)

Показатель Parameter	Значение Value
Возраст, лет: Age, years: Mean \pm SD Me [Q ₁ ; Q ₃]	53,9 \pm 15,6 56,0 [40,0; 67,0]
Индекс массы тела, кг/м ² : Body mass index, kg/m ² : Mean \pm SD Me [Q ₁ ; Q ₃]	27,5 \pm 6,1 26,3 [23,7; 30,3]
Пол, абс. (%): Sex, abs. (%): мужской male женский female	341 (38,4) 546 (61,6)

Примечание. Mean – среднее значение, SD – стандартное отклонение; Me – медиана, Q₁ – 1-й квартиль; Q₃ – 3-й квартиль.

Note. SD – standard deviation; Me – median, Q₁ – 1st quartile; Q₃ – 3rd quartile.

- наличие подписанной и датированной пациентом формы информированного согласия.
- Критерии невключения:
 - противопоказания к применению Тафалгина® в соответствии с утвержденной общей характеристикой лекарственного препарата (гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, острая интоксикация препаратами центрального действия (анальгетики, психотропные и снотворные препараты), алкогольная интоксикация);
 - беременные или кормящие женщины;
 - любые причины медицинского и немедицинского характера, которые, по мнению врача, могут препятствовать участию пациента в наблюдательной программе.
- Критерии исключения:
 - невозможность по любым причинам выполнить протокол исследования;
 - отказ от участия в исследовании на любом этапе.

Принципиальная схема послеоперационного обезболивания состояла в применении мультимодального подхода к лечению боли, основанного на комбинации пептидного опиоидного агониста с ацетаминофеном (парацетамол), ингибиторами циклооксигеназы на фоне действия подходящего метода регионарной анестезии или без него. Триггером к применению анальгетика была боль на уровне 4 баллов и выше по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ). Стратегию лечения каждого пациента определял лечащий врач, исходя из стандартов текущей практики. В анализ также вошли

Таблица 2. Распределение пациентов по возрасту, индексу массы тела, полу и типу операционных вмешательств ($n = 887$)**Table 2.** Patient distribution per age, body mass index, sex, and type of surgical intervention ($n = 887$)

Вид операции Surgery type	Абс. (%) Abs. (%)
Операции на прямой кишке Rectum surgeries	30 (3,4)
Абдоминальные операции Abdominal surgeries	134 (15,1)
Гинекологические операции Gynecological surgeries	254 (28,6)
Операции на голове и шее Head and neck surgeries	26 (2,9)
Ортопедические операции, травмы и раны Orthopedic surgeries, injuries and wounds	233 (26,3)
Остальные операции (операции на нервах, сосудах и др.) Other surgeries (on the nerves, vessels, etc.)	30 (3,4)
Торакальные операции Thoracic surgeries	129 (14,5)
Урологические операции Urological surgeries	51 (5,8)

пациенты, которым выполняли операции небольшого объема, а обезболивание осуществляли в режиме монотерапии препаратом Тафалгин® с последующим переходом на ингибиторы циклооксигеназы. После регистрации изучаемых параметров аналгетическая терапия продолжалась по принятым протоколам медицинских учреждений, в которых проводили данное исследование, включая повторные назначения Тафалгина®.

Интенсивность боли в настоящем исследовании оценивали в покое и при движении с помощью ЧРШ, которая позволяет пациенту присвоить своим болевым ощущениям числовое значение в диапазоне от 0 до 10 баллов, где 0 баллов – отсутствие боли, 10 баллов – максимально возможная интенсивность боли.

Первичной конечной точкой наблюдательной программы «НИКИТА-А» был ответ на терапию после первого применения Тафалгина®. Под ответом на лечение подразумевали снижение выраженности болевого синдрома по ЧРШ через 15–60 мин после подкожной инъекции препарата и сохранение аналгетического эффекта через 3 ч. Вторичными конечными точками считали среднее время начала аналгезии после введения 1-й разовой дозы Тафалгина® (в мин), продолжительность действия разовой дозы, виды и частоту развития нежелательных реакций, в том числе серьезных, в частности, со стороны центральной нервной, дыхательной систем, желудочно-кишечного тракта, возникших в ходе наблюдательной программы, а также

удовлетворенность обезболиванием пациентов и врачей-исследователей.

За нежелательную реакцию принимали любую вновь появившуюся жалобу и вегетативную реакцию после инъекции Тафалгина®. Нежелательную реакцию рассматривали как серьезную в том случае, если для ее купирования требовалась любая терапевтическая интервенция.

Все полученные данные были занесены в электронную индивидуальную регистрационную карту с последующим анализом на наличие ошибок. Подготовка полученных данных выполнена в табличном редакторе MS Excel (Microsoft Inc., США), а их обработка – с помощью пакета прикладных статистических программ SPSS Statistics 27.0 (IBM Inc., США). Проверка нормальности распределения проводилась на основе анализа описательной статистики и теста Шапиро–Уилка. При оценке показателей использовали методы описательной статистики: вывод частотных таблиц и графиков для качественных признаков, анализ средних значений, стандартного отклонения, квартилей и гистограммы распределения для количественных показателей. Для определения значимости изменения интенсивности боли в покое и при движении в целом во времени применяли дисперсионный анализ с повторными измерениями, а для попарного сравнения двух временных периодов – *t*-критерий Стьюдента для зависимых выборок. Различия считались значимыми при $p = 0,05$.

Статистическая обработка динамики болевых ощущений проведена в 2 этапа. На первом этапе выполнен анализ изменений интенсивности боли в целой когорте

послеоперационных пациентов ($n = 887$), на втором – в группах абдоминальных, торакальных, гинекологических и травматолого-ортопедических операций раздельно (суммарно $n = 750$).

Результаты

В ходе анализа результатов обезбоживания выявлено, что в общей группе больных интенсивность боли начала статистически значимо снижаться уже к 15-й минуте ($p < 0,001$), достигнув минимального значения через 40 мин после инъекции Тафалгина®. На рис. 1 показана динамика интенсивности боли в покое после подкожного введения 4 мг препарата.

Обнаружено, что средний уровень боли у пациентов до введения Тафалгина® составил $5,7 \pm 1,5$ балла по ЧРШ, т.е. соответствовал боли средней степени интенсивности, а через 1 ч после инъекции препарата он был на уровне $2,1 \pm 1,2$ балла, т.е. соответствовал слабой боли. Доля пациентов, ответивших на обезболивающую терапию Тафалгином®, оказалась равной 96,5 %. Важно отметить, что у 88,5 % больных через 1 ч после введения препарата интенсивность боли не превышала 3 балла, т.е. был достигнут достаточный уровень обезбоживания.

Аналогичная картина наблюдалась при оценке боли в движении. На рис. 2 показана динамика интенсивности боли в движении после подкожного введения 4 мг Тафалгина®.

В табл. 3 представлены время достижения максимального обезболивающего действия и время поддержания максимального обезболивающего эффекта Тафалгина®.

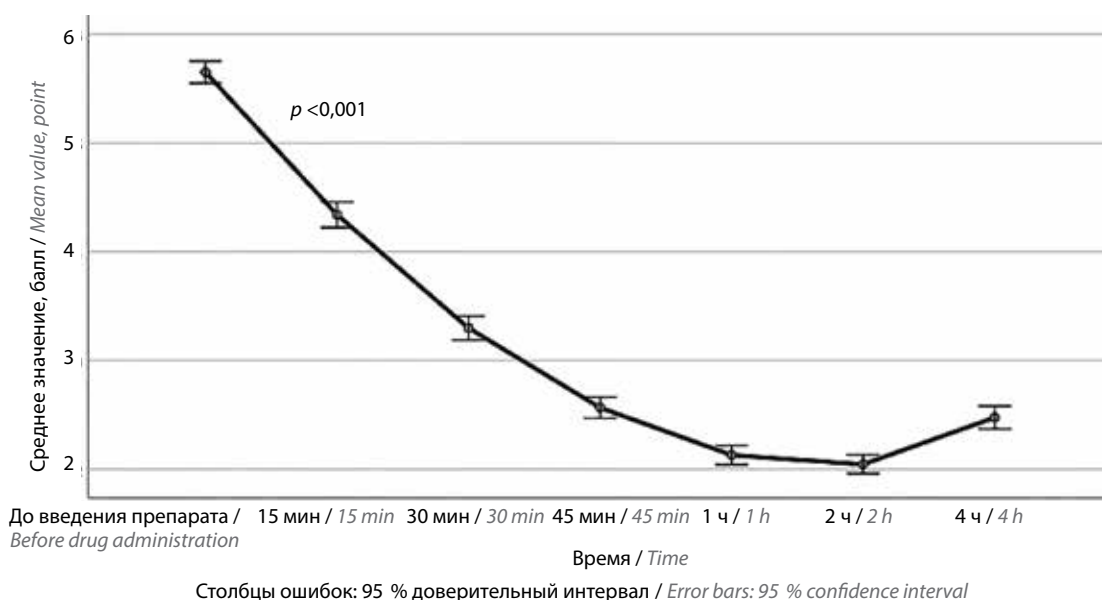


Рис. 1. Динамика интенсивности боли в покое после подкожного введения Тафалгина®; $p < 0,001$ на всех этапах по сравнению с исходным значением (до введения препарата)

Fig. 1. Dynamics of pain intensity in rest after subcutaneous Taphalgin® administration; $p < 0,001$ at all stages compared to the baseline value (prior to drug administration)

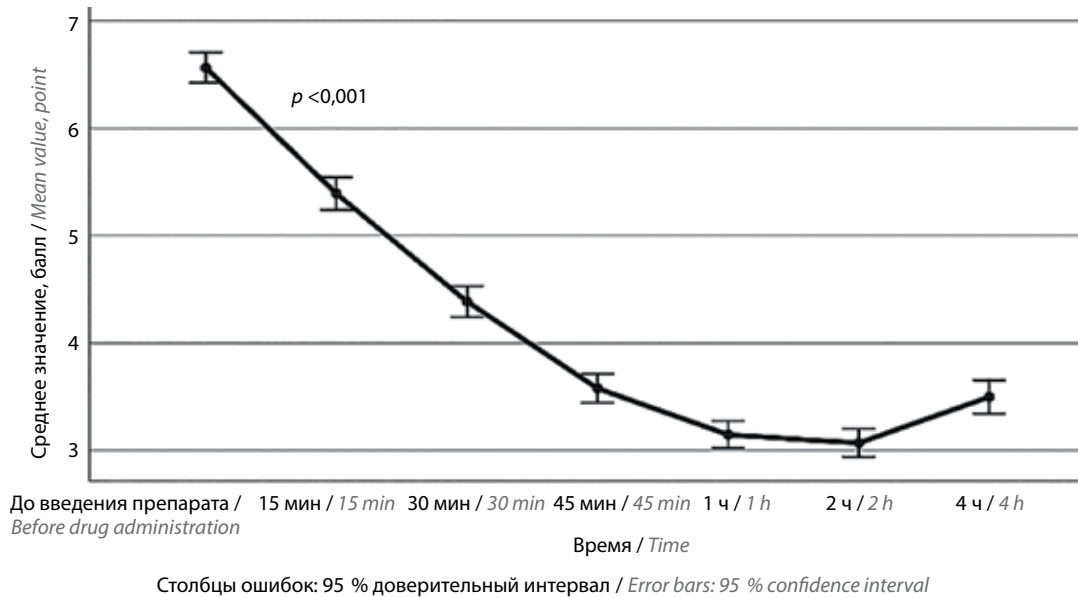


Рис. 2. Динамика интенсивности боли при движении после подкожного введения Тафалгина®; $p < 0,001$ на всех этапах по сравнению с исходным значением (до введения препарата)

Fig. 2. Dynamics of pain intensity in motion after subcutaneous Taphalgin® administration; $p < 0,001$ at all stages compared to the baseline value (prior to drug administration)

Таблица 3. Обезболивающий эффект Тафалгина®

Table 3. Analgesic effect of Taphalgin®

Показатель Parameter	Mean ± SD	Me [Q ₁ ; Q ₃]
Время достижения максимального эффекта, мин Time to maximal effect, min	40,4 ± 27,4	30 [25; 45]
Время поддержания максимального обезболивающего эффекта, мин Duration of maximal effect maintenance, min	262,6 ± 137,2	240 [160; 360]

Примечание. Mean – среднее значение, SD – стандартное отклонение; Me – медиана, Q₁ – 1-й квартиль; Q₃ – 3-й квартиль.

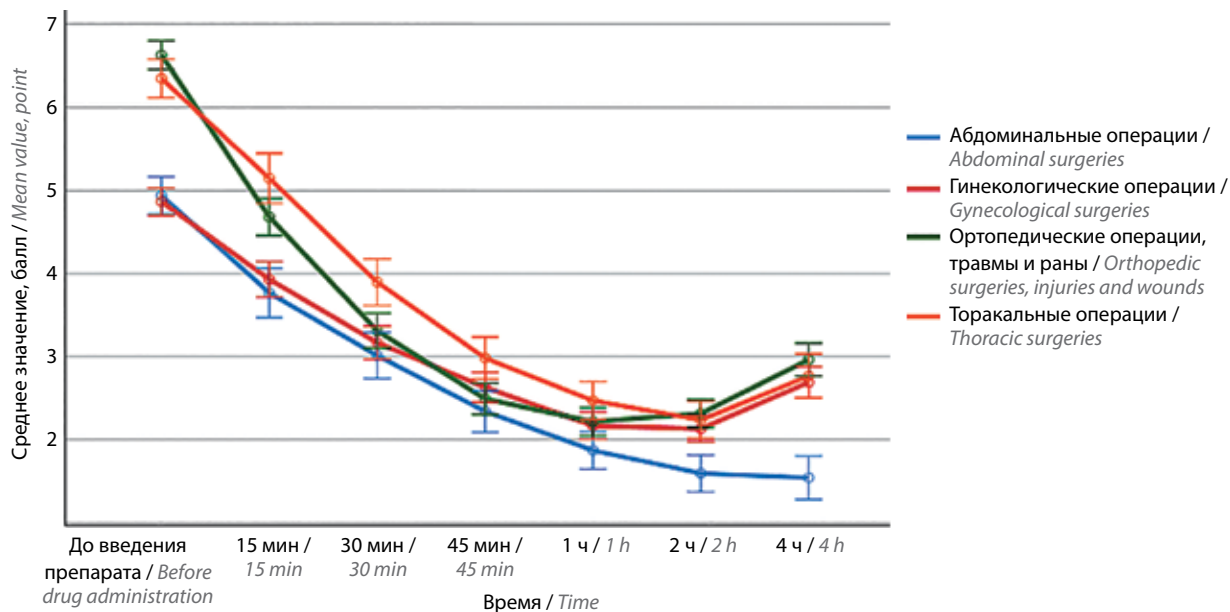
Note. SD – standard deviation; Me – median, Q₁ – 1st quartile; Q₃ – 3rd quartile.

Результаты анализа динамики снижения боли у пациентов различных хирургических групп показали, что ее интенсивность снижалась по типовому сценарию. Тем не менее можно выделить группы больных после торакальных и травматолого-ортопедических операций, которым был введен Тафалгин® при более высоких значениях интенсивности боли по ЧРШ; доля пациентов, ответивших на терапию данным препаратом, составила 88,4 и 98,7 % соответственно. У пациентов, перенесших абдоминальные операции, средняя интенсивность боли ($4,9 \pm 1,2$ балла) продолжала снижаться во время наблюдения, достигнув минимума

($1,5 \pm 1,2$ балла) через 4 ч после инъекции Тафалгина®. При этом доля больных, ответивших на терапию данным препаратом, также была значительной (96,3 %). У пациентов гинекологического профиля исходный уровень боли находился на уровне $4,9 \pm 1,2$ балла, а доля пациентов, ответивших на терапию Тафалгином®, оказалась равной 94,5 %.

Интересно отметить, что у пациентов ортопедического и гинекологического профилей время до наступления максимального обезболивающего эффекта Тафалгина® было меньше; его медиана составила 30 мин по сравнению с медианами времени при торакальных (40 мин) и абдоминальных (45 мин) операциях. Доля пациентов, у которых через 1 ч после введения препарата боль не превышала 3 баллов по ЧРШ, была наиболее высокой у пациентов ортопедического профиля (91,4 %); в группе абдоминальных операций этот показатель составил 90,3 %, в группе гинекологических операций – 90,2 %. На рис. 3 показана динамика интенсивности боли в покое, а на рис. 4 – динамика интенсивности боли в движении после подкожного введения 4 мг Тафалгина®.

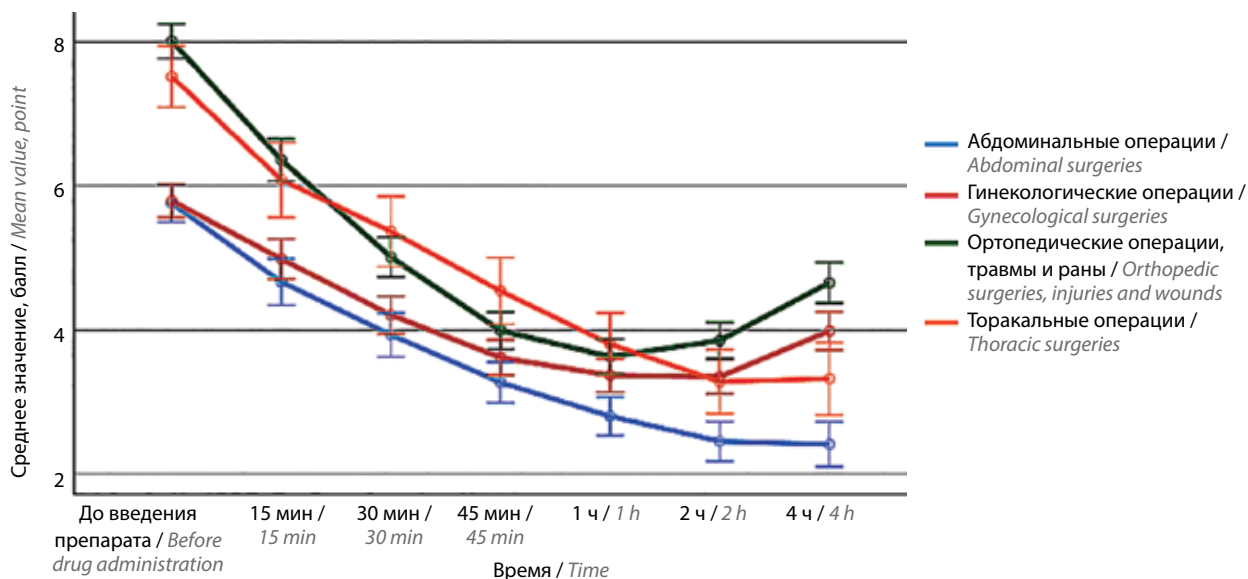
На фоне применения Тафалгина® у 58 (6,5 %) из 887 пациентов развились нежелательные реакции. Чаще всего отмечены незначительное (на 10–15 мм рт. ст.) снижение артериального давления (1,7 %) и головокружение (1 %). Данные нежелательные реакции являются предвиденными и описаны в общей характеристике лекарственного препарата и листке-вкладыше. В табл. 4 представлена частота возникновения



Столбцы ошибок: 95 % доверительный интервал / Error bars: 95 % confidence interval

Рис. 3. Динамика интенсивности боли в покое в различных группах пациентов

Fig. 3. Pain intensity dynamics at rest in various patient groups



Столбцы ошибок: 95 % доверительный интервал / Error bars: 95 % confidence interval

Рис. 4. Динамика интенсивности боли при движении в различных группах пациентов

Fig. 4. Dynamics of pain intensity in motion in various patient groups

побочных эффектов Тафалгина®. Следует отметить, что у некоторых пациентов одновременно возникали несколько нежелательных реакций.

Удовлетворенность обезболивающим действием Тафалгина® была довольно высокой как у пациентов (рис. 5), так и у врачей-исследователей (рис. 6).

Таблица 4. Частота развития нежелательных реакций на фоне применения Тафалгина®, n

Table 4. Frequency of adverse reactions during Taphalgin® administration, n

Нежелательные реакции Adverse reaction	Термин в «Медицинском словаре для регуляторной деятельности» (MedDRA) Name in the “Medical Dictionary for Regulatory Activities” (MedDRA)	Число пациентов Number of patients
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта Reactions in the hearing organ and labyrinth	Шум в ушах Tinnitus	1
Желудочно-кишечные нарушения Gastrointestinal reactions	Тошнота Nausea	7
	Рвота Vomiting	2
	Икота Hiccups	1
	Боль в правом подреберье Right upper quadrant abdominal pain	1
	Сухость во рту, жажда Dry mouth, thirst	1
Нарушения со стороны нервной системы Central nervous system reactions	Ажитация Agitation	5
	Головокружение Vertigo	10
	Головная боль Headache	5
	Сонливость Sleepiness	1
	Покалывание в конечностях Tingling in extremities	1
	Чувство тяжести в голове Sensation of heaviness in the head	1
	Онемение Numbness	1
Нарушения со стороны сердца Cardiac reactions	Учащенное сердцебиение Rapid heart rate	4
Нарушения со стороны сосудов Vascular reactions	Артериальная гипотензия Arterial hypotension	15
	Ощущение приливов Flush sensation	5
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения Pulmonary, thoracic and mediastinal reactions	Затруднение дыхания Breathing difficulty	1
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки Skin and subcutaneous tissue reactions	Кожный зуд Itchy skin	2
	Покраснение лица Face redness	1
Общие нарушения и реакции в месте введения General reactions and injection site reactions	Чувство жара Sensation of heat	8
	Слабость Weakness	1
	Эритема в месте инъекции Injection site erythema	1
	Тяжесть век Heavy eyelids	1



Рис. 5. Удовлетворенность пациентов обезболивающей терапией Тафалгина®. Случаи менее чем с 0,5 % ответов не показаны

Fig. 5. Patient satisfaction with Taphalgin® analgesic therapy. Cases with less than 0.5 % of responses are not shown

Обсуждение

Возможность избирательной активации μ_1 -опиоидных рецепторов предсказывали довольно давно, когда были выделены различные подтипы опиоидных рецепторов, но практическое воплощение этой возможности произошло лишь в наше время. Считается, что именно их μ_1 -подтип ответственен за обеспечение наиболее выраженного обезболивающего действия. В случае неселективной активации полными опиоидными агонистами всего рецепторного спектра могут возникнуть различные нежелательные реакции, включая жизнеугрожающие, например депрессию дыхания. Поэтому практическая анестезиология пошла по пути сокращения применения этого класса анальгетиков. Однако появление в арсенале врачей Тафалгина® требует пересмотра отношения к использованию опиоидных агонистов в клинической практике.

Достижение высокого уровня обезболивания у пациентов после хирургических вмешательств вследствие введения Тафалгина® объясняется селективной активацией им μ_1 -опиоидных рецепторов. В таком случае при сильном анальгезирующем эффекте должно наблюдаться существенное снижение частоты развития нежелательных реакций. Более того, спектр нежелательных явлений, скорее всего, будет отличаться от такового при применении неселективных опиоидов. Отсюда очевидно, что более точная характеристика препарата может быть дана, исходя из результатов его применения у большой популяции пациентов. Поэтому целью наблюдательной программы «НИКИТА» явился анализ клинической эффективности и безопасности Тафалгина®.

Стереотипная эффективность Тафалгина® в лечении интенсивной боли при хирургических вмешательствах в различных анатомических областях свидетельствует о том, что селективность действия этого препарата не снижает его анальгетический потенциал в различных

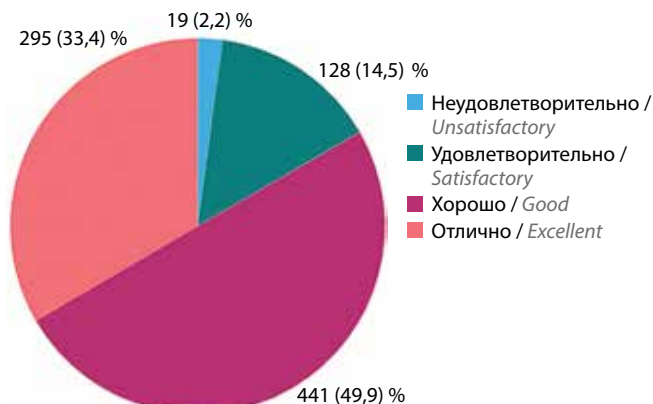


Рис. 6. Удовлетворенность врачей обезболивающей терапией Тафалгина®. Случаи менее чем с 0,5 % ответов не показаны

Fig. 6. Physician satisfaction with Taphalgin® analgesic therapy. Cases with less than 0.5 % of responses are not shown

условиях активации ноцицептивной системы. Необходимо отметить, что в настоящем исследовании оценивалась эффективность данного препарата и при других видах хирургического лечения — операциях на прямой кишке, на голове и шее, урологических операциях. В этих случаях Тафалгин® был также эффективен. Более детальный анализ эффективности этого препарата в лечении боли планируется провести в будущем.

Определение спектра нежелательных реакций в результате назначения Тафалгина® является очень важным результатом данной работы. С одной стороны, представление о реальной безопасности препарата будет способствовать увеличению качества послеоперационного обезболивания. С другой стороны, отсутствие фактов депрессии дыхания говорит о непревзойденном достоинстве селективного μ_1 -опиоидного агониста Тафалгина®, способного купировать сильную боль.

Положительная оценка обезболивающего действия Тафалгина® врачами и пациентами подчеркивает высокое качество его обезболивающего действия и хорошую переносимость и дополняет прямые результаты оценки эффективности и безопасности этого препарата.

Заключение

В результате проведенного исследования были еще раз получены данные об эффективности Тафалгина®, обладающего мощным обезболивающим действием независимо от объема и травматичности хирургического вмешательства, а также о безопасности его применения за счет хорошей переносимости и низкой частоты развития нежелательных явлений, свойственных опиоидным анальгетикам, в том числе депрессии дыхания.

Таким образом, Тафалгин® может быть рекомендован к применению в широкой клинической практике в качестве препарата для обезболивания после различных видов хирургических вмешательств.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Xie H., Chen S.H., Li L., Ge W.H. The cost-effectiveness analysis of analgesic treatment options for postoperative pain following laparotomy surgeries. *Int J Clin Pharm* 2023;45(2):355–63. DOI: 10.1007/s11096-022-01473-w
- Armstrong R.A., Fayaz A., Manning G.L.P. et al. Predicting severe pain after major surgery: a secondary analysis of the Peri-operative Quality Improvement Programme (PQIP) dataset. *Anaesthesia* 2023;78(7):840–52. DOI: 10.1111/anae.15984
- Sandier A.N. Update on postoperative pain management. *Mise à jour sur le traitement de la douleur postopératoire*. *Can J Anaesth* 1992;39(Suppl. 1):R53. DOI: 10.1007/BF03008843
- Burgess J., Hedrick T. Postoperative analgesia in enhanced recovery after surgery protocols: trends and updates. *Am Surg* 2023;89(2):178–82. DOI: 10.1177/00031348221103654
- Khavinson V.K. Peptides and ageing. *Neuro Endocrinol Lett* 2002;23(3):11–144.
- Owji H., Nezafat N., Negahdaripour M. et al. A comprehensive review of signal peptides: structure, roles, and applications. *Eur J Cell Biol* 2018;97(6):422–41. DOI: 10.1016/j.ejcb.2018.06.003
- Vanyushin B.F., Khavinson V.Kh. Short biologically active peptides as epigenetic modulators of gene activity. In: *Epigenetics – a different way of looking at genetics*. Ed. By W. Doerfler, P. Böhm. Springer International Publishing Switzerland, 2016. Pp. 69–90.
- Дейгин В.И. Разработка оригинальных пептидных лекарственных препаратов: ситуация в России и в мире. *Вестник биотехнологии и физико-химической биологии им. Ю.А. Овчинникова* 2010;6(1):63–4.
- Deygin V.I. Development of original peptide drugs: the situation in Russia and in the world. *Vestnik biotekhnologii i fiziko-khimicheskoy biologii im. Yu.A. Ovchinnikova = Bulletin of Biotechnology and Physico-chemical Biology named after Yu.A. Ovchinnikov* 2010;6(1):63–4. (In Russ.).
- Шабанов П.Д. Фармакология лекарственных препаратов пептидной структуры. *Фармакология и биологическая наркологиология* 2008;3–4:2399–425. Shabanov P.D. Pharmacology of drugs peptide structure. *Psikhofarmakologiya i biologicheskaya narkologiya = Pharmacology and Biological Narcology* 2008;3–4:2399–425. (In Russ.).
- Шабанов П.Д., Лебелев А.А., Корнилов В.А. и др. Психофармакологический профиль ноотропозимильных пептидов. *Фармакология и биологическая наркологиология* 2009;9(1–2):2517–23. Shabanov P.D., Lebedev A.A., Kornilov V.A. et al. Psychopharmacological profile of nootropic peptides. *Psikhofarmakologiya i biologicheskaya narkologiya = Pharmacology and Biological Narcology* 2009;9(1–2):2517–23. (In Russ.).
- Карелов А.Е., Косоруков В.С., Краевская Ю.Н. и др. Эффективность нового пептидного анальгетика Тафалгина® в лечении послеоперационной боли. *Анестезиология и реаниматология* 2023;6:75–83. DOI: 10.17116/anaesthesiology202306175 Karellov A.E., Kosorukov V.S., Kraevskaya Yu.N. et al. The effectiveness of the new peptide analgesic Tafalgina® in the treatment of postoperative pain. *Anesteziologiya i reanimatologiya = Anesthesiology and Intensive Care* 2023;6:75–83. (In Russ.). DOI: 10.17116/anaesthesiology202306175

Вклад авторов

А.Е. Карелов, А.М. Овезов, И.Б. Заболотских, В.Э. Хороненко, Г.Р. Абузарова, Т.С. Мусаева: разработка концепции исследования, обзор литературы по теме статьи, сбор и обработка материала, анализ материала, написание текста статьи, редактирование; Т.В. Клыпа, Г.В. Родоман, М.И. Александров, С.А. Божкова, А.В. Боярков, А.Л. Потапов, И.В. Шаймарданов, Д.В. Емельянов, С.А. Ильин, Е.В. Недуруев, Н.П. Шевченко, Г.С. Соловьев, О.Ю. Гамзелева, Ю.Н. Краевская: разработка концепции исследования, обзор литературы по теме статьи, сбор и обработка материала, написание текста статьи, редактирование; А.С. Сорокин: разработка концепции исследования, обзор литературы, сбор и обработка материала, статистический анализ данных, написание текста статьи, редактирование.

Authors' contributions

A.E. Karellov, A.M. Ovezov, I.B. Zabolotskikh, V.E. Khoronenko, G.R. Abuzarova, T.S. Musayeva: development of the research concept, literature review on the topic of the article, collection and processing of material, analysis of material, article writing, editing; T.V. Klypa, G.V. Rodoman, M.I. Alexandrov, S.A. Bozhkova, A.V. Boyarkov, A.L. Potapov, I.V. Shaimardanov, D.V. Yemelyanov, S.A. Ilyin, E.V. Neduruyev, N.P. Shevchenko, G.S. Soloviyov, O.Y. Gamzeleva, Yu.N. Kraevskaya: development research concepts, literature review on the topic of the article, collection and processing of material, writing the text of the article, editing; A.S. Sorokin: development of the research concept, literature review, collection and processing of material, statistical analysis of data, writing the text of the article, editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.Е. Карелов / A.E. Karellov: <https://orcid.org/0000-0003-4401-1599>
 А.М. Овезов / A.M. Ovezov: <https://orcid.org/0000-0001-7629-6280>
 И.Б. Заболотских / I.B. Zabolotskikh: <https://orcid.org/0000-0002-3623-2546>
 В.Э. Хороненко / V.E. Khoronenko: <https://orcid.org/0000-0001-8845-9913>
 Т.С. Мусаева / T.S. Musayeva: <https://orcid.org/0000-0001-9285-852X>
 Т.В. Клыпа / T.V. Klypa: <https://orcid.org/0000-0002-2732-967X>
 Г.В. Родоман / G.V. Rodoman: <https://orcid.org/0000-0001-6692-1425>
 М.И. Александров / M.I. Alexandrov: <https://orcid.org/0000-0002-3242-4444>
 С.А. Божкова / S.A. Bozhkova: <https://orcid.org/0000-0002-2083-2424>
 А.В. Боярков / A.V. Boyarkov: <https://orcid.org/0000-0002-5406-2106>
 А.Л. Потапов / A.L. Potapov: <https://orcid.org/0000-0003-3752-3107>
 И.В. Шаймарданов / I.V. Shaimardanov: <https://orcid.org/0000-0002-0156-4516>
 Д.В. Емельянов / D.V. Emelyanov: <https://orcid.org/0009-0003-6968-8851>
 С.А. Ильин / S.A. Ilyin: <https://orcid.org/0009-0002-8071-2982>
 Е.В. Недуруев / E.V. Neduruyev: <https://orcid.org/0009-0002-4972-0327>
 Н.П. Шевченко / N.P. Shevchenko: <https://orcid.org/0009-0004-8572-1049>
 Г.С. Соловьев / G.S. Soloviyov: <https://orcid.org/0000-0001-7246-1111>

А.С. Сорокин / A.S. Sorokin: <https://orcid.org/0000-0002-9328-7017>

О.Ю. Гамзелева / O.Yu. Gamzeleva: <https://orcid.org/0000-0003-3171-2847>

Ю.Н. Краевская / Yu.N. Kraevskaya: <https://orcid.org/0009-0006-2266-1688>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Перед началом наблюдательной программы «НИКИТА» получено одобрение представленного пакета документов независимым этическим комитетом (выписка № 2 из протокола № 237 этического комитета «БиоЭтика» от 23.03.2023).

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

Before the start of the NIKITA observation program, the approval of the submitted package of documents was received by the independent ethics committee (extract No. 2 from protocol No. 237 of the ethics committee "Bioethics" dated 23.03.2023).

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

Статья поступила: 13.05.2024. Принята к публикации: 24.06.2024. Опубликовано онлайн: 00.00.0000.

Article submitted: 13.05.2024. Accepted for publication: 24.06.2024. Published online: 00.00.0000.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-2-48-56>

Анализ отдаленных результатов консервативного и хирургического лечения больных местно-распространенным плоскоклеточным раком полости носа и придаточных пазух

Ц. Чжао¹, А.М. Мудунов^{1,2}, С.Б. Алиева³, Ф.Ш. Камолова⁴, Д.К. Стельмах³, И.М. Гельфанд³

¹ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет); Россия, 119991 Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4;

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

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

⁴ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 111123 Москва, шоссе Энтузиастов, 86, стр. 6

Контакты: Цзяхуэй Чжао karychou@mail.ru

Введение. Хирургическое вмешательство с последующей лучевой или химиолучевой терапией является одним из стандартов лечения местно-распространенного плоскоклеточного рака полости носа и придаточных пазух, однако вопрос об оптимальном методе терапии данной патологии до настоящего времени остается открытым.

Цель исследования – сравнить результаты лечения пациентов с местно-распространенным плоскоклеточным раком полости носа и придаточных пазух после консервативного и хирургического лечения.

Материалы и методы. В исследование включены 86 пациентов с плоскоклеточным раком полости носа и придаточных пазух III–IVa стадии, с 2000 по 2020 г. получивших лечение в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Блохина. Хирургическое лечение с последующей лучевой или химиолучевой терапией проведено 31 больному, консервативное лечение (лучевая или химиолучевая терапия) – 55 больным.

Результаты. Пятилетняя общая выживаемость в группе консервативного лечения составила 46,2 %, в группе хирургического лечения – 59,7 % ($p = 0,081$), 5-летняя выживаемость без прогрессирования – 17 и 50,5 % соответственно ($p = 0,002$). У больных с опухолью стадии T3N0, получивших хирургическое лечение, показатели 5-летней выживаемости без прогрессирования оказались значительно выше, чем у больных, которым проведено консервативное лечение ($p < 0,05$). При сравнении общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования пациентов, достигших клинически объективного ответа (полный ответ + частичный ответ опухоли) после консервативного лечения ($n = 36$), и пациентов, которым выполнено хирургическое лечение ($n = 31$), статистически значимых различий выявлено не было ($p = 0,469$ и $p = 0,183$ соответственно). Общая 5-летняя выживаемость в группе спасительного хирургического лечения (24/55) составила 63,1 % по сравнению с 59,7 % в группе хирургического лечения ($n = 31$), значимых различий также не отмечено ($p = 0,95$). У пациентов с опухолью T3, получивших консервативное лечение в данном исследовании, наблюдался более высокий риск прогрессирования заболевания по сравнению с пациентами, которым проведено хирургическое вмешательство.

Заключение. Хирургическое вмешательство остается важным методом лечения пациентов с местно-распространенным плоскоклеточным раком полости носа и придаточных пазух, особенно при меньшей распространенности опухолевого процесса. Консервативная терапия представляется перспективным методом, однако для подтверждения ее эффективности и безопасности требуется проведение крупномасштабных проспективных контролируемых рандомизированных исследований, направленных на изучение применимости такого лечения в различных группах пациентов.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак, рак полости носа, рак придаточных пазух, хирургическое лечение, лучевая терапия, химиотерапия

Для цитирования: Чжао Ц., Мудунов А.М., Алиева С.Б. и др. Анализ отдаленных результатов консервативного и хирургического лечения больных местно-распространенным плоскоклеточным раком полости носа и придаточных пазух. Опухоли головы и шеи 2024;14(2):48–56.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-2-48-56>

Analysis of long-term results of conservative and surgical treatment in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the nasal cavity and paranasal sinuses

J. Zhao¹, A.M. Mudunov^{1,2}, S.B. Aliyeva³, F.Sh. Kamolova⁴, D.K. Stelmakh³, I.M. Gelfand³

¹Sechenov University, Ministry of Health of Russia; Bld. 4, 2 Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow 119991, Russia;

²Lapino Clinical Hospital of the "Mother and Child" Group of companies; 111 1st Uspenskoe Shosse, Lapino Village 143081, Odintsovo Dst., Moscow Region, Russia;

³N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115552, Russia;

⁴A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center of the Moscow Healthcare Department; Bld. 6, 86 Shosse Entuziastov, Moscow 111123, Russia

Contacts: Jiahui Zhao karychou@mail.ru

Introduction. Surgical intervention with subsequent chemoradiation therapy is one of the treatment standards in squamous cell carcinoma of the nasal cavity and paranasal sinuses. However, the question of the optimal therapy for this pathology remains open.

Aim. To compare treatment results in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the nasal cavity and paranasal sinuses after conservative and surgical treatment.

Materials and methods. The study included 86 patients with squamous cell carcinoma of the nasal cavity and paranasal sinuses, stages III–IVa, who between 2000 and 2020 received treatment at the N.N. Blokhin National Medical Research Oncology Center. Surgical treatment with subsequent radiation or chemoradiation therapy was performed in 31 patients, conservative treatment (radiation or chemoradiation therapy) was performed in 55 patients.

Results. Five-year overall survival in the conservative treatment group was 46.2 %, in the surgical treatment group – 59.7 % ($p = 0.081$); 5-year progression-free survival was 17 and 50.5 %, respectively ($p = 0.002$). In patients with T3N0 tumor who received surgical treatment, 5-year progression-free survival was significantly higher than in patients who received conservative treatment ($p < 0.05$). Comparison of overall survival and progression-free survival of patients who achieved objective response (complete response + partial response) after conservative treatment ($n = 36$) and after surgical treatment ($n = 31$) did not show statistically significant differences ($p = 0.469$ and $p = 0.183$, respectively). The overall 5-year survival rate in the salvage surgery treatment group (24/55) was 63.1 % compared with 59.7 % in the surgical treatment group ($n = 31$), there were also no significant differences ($p = 0.95$). In patients with T3 tumor who received conservative treatment in this study, higher risk of progression was observed compared to patients who underwent surgical treatment.

Conclusion. Surgical intervention remains an important treatment method for patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the nasal cavity and paranasal sinuses, especially in cases of smaller tumor extent. Conservative therapy seems promising but large-scale prospective controlled randomized clinical trials are necessary to confirm its effectiveness and safety in various patient groups.

Keywords: squamous cell carcinoma, carcinoma of the nasal cavity, carcinoma of the paranasal sinuses, surgical treatment, radiation therapy, chemotherapy

For citation: Zhao J., Mudunov A.M., Aliyeva S.B. et al. Analysis of long-term results of conservative and surgical treatment in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Opuholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2024;14(2):48–56. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-2-48-56>

Введение

Рак слизистой оболочки полости носа и придаточных пазух составляет 3–6 % злокачественных новообразований органов головы и шеи [1]. Наиболее распространенным типом опухолей полости носа и придаточных пазух является плоскоклеточный рак (50–70 % случаев) [2]. В связи с бессимптомным течением заболевания в большинстве случаев заболевание диагностируется на III–IV стадии, когда уже есть местно-распространенный процесс [3]. Несмотря на то что при раке полости носа и придаточных пазух в основном проводят тотальное удаление опухоли с послеоперационной лучевой терапией (ЛТ), оптимальный метод лечения данного заболевания до настоящего времени остается спорным. С одной стороны, хирургическое вмешательство является наиболее

радикальным методом. С другой стороны, расширенные операции в области полости носа и придаточных пазух могут приводить к выраженным функциональным и косметическим нарушениям, а также быть неэффективными при опухолях большей распространенности (T4) [4, 5].

Консервативный метод (химиотерапия + ЛТ, конкурентная химиолучевая терапия (ХЛТ) и др.) часто используется для лечения пациентов с местно-распространенным раком области головы и шеи с целью максимального сохранения функции органов и улучшения прогноза [6]. В связи с редкостью и морфологической гетерогенностью рака полости носа и придаточных пазух до настоящего времени анализу применения этого метода при местно-распространенном плоскоклеточном

раке полости носа и придаточных пазух уделялось мало внимания.

Цель исследования — оценка результатов лечения пациентов с местно-распространенным плоскоклеточным раком полости носа и придаточных пазух после консервативного и хирургического лечения с адьювантной ЛТ.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное нерандомизированное исследование данных 86 пациентов с диагнозом «плоскоклеточный рак полости носа или придаточных пазух III–IVA стадии», с 2000 по 2020 г. получавших лечение и наблюдавшихся в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России. В исследование включены 60 больных мужского и 26 — женского пола. Возраст пациентов на момент постановки диагноза варьировал от 25 до 76 лет; средний возраст составил $53 \pm 11,9$ года.

Пациенты разделены на 2 группы в зависимости от метода лечения. В 1-ю группу ($n = 55$) вошли больные, которым назначалось консервативное лечение в виде индукционной химиотерапии (ИХТ) с последующей ЛТ или ЛТ в самостоятельном варианте, во 2-ю группу ($n = 31$) — пациенты, получившие хирургическое лечение с адьювантной ЛТ. У 38 (44,2 %) больных диагностированы опухоли размером Т3, у 48 (55,8 %) — Т4а. Только у 14 (16,3 %) пациентов выявлен метастаз в регионарных лимфатических узлах (ЛУ). Пациенты группы консервативного лечения имели большую распространенность заболевания по сравнению с пациентами группы хирургического лечения ($p < 0,05$). Характеристика больных, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

В группе консервативного лечения 50 (90,9 %) пациентам проводились минимум 2 цикла ИХТ с последующей радикальной дистанционной ЛТ. Индукционная химиотерапия выполнялась по одной из двух

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование

Table 1. Characteristics of the patients included in the study

Показатель Parameter	Всего Total	Консервативное лечение ($n = 55$) Conservative treatment ($n = 55$)	Хирургическое лечение + адьювантная лучевая терапия ($n = 31$) Surgical treatment + adjuvant radiotherapy ($n = 31$)	<i>p</i>
Пол, абс. (%): Sex, abs. (%): мужской male женский female	60 (69,8) 26 (30,2)	35 (63,6) 20 (36,4)	25 (80,6) 6 (19,4)	0,099
Средний возраст \pm стандартное отклонение, лет Mean age \pm standard deviation, years	$53,34 \pm 11,9$	$52,89 \pm 12,6$	$54,13 \pm 10,5$	0,645
Статус по шкале Восточной кооперативной онкологической группы (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG), абс. (%): Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status, abs. (%): ECOG 1 ECOG 2	81 (94,2) 5 (5,8)	52 (94,5) 3 (5,5)	29 (93,5) 2 (6,5)	1,000
Локализация опухоли: Tumor location: полость носа nasal cavity верхнечелюстная пазуха maxillary sinus решетчатый лабиринт ethmoidal labyrinth лобная пазуха frontal sinus	16 (18,6) 62 (72,1) 6 (7,0) 2 (2,3)	10 (18,2) 39 (70,9) 5 (9,1) 1 (1,8)	6 (19,4) 23 (74,2) 1 (3,2) 1 (3,2)	0,769
Распространенность первичной опухоли, абс. (%): Primary tumor extent, abs. (%): T3 T4a	38 (44,2) 48 (55,8)	17 (30,9) 38 (69,1)	21 (67,7) 10 (32,3)	0,001

Окончание табл. 1
End of table 1

Показатель Parameter	Всего Total	Консервативное лечение (n = 55) Conservative treatment (n = 55)	Хирургическое лечение + адьювантная лучевая терапия (n = 31) Surgical treatment + adjuvant radiotherapy (n = 31)	p
Регионарное метастазирование, абс. (%): Regional metastases, abs. (%):				
N0	72 (83,7)	45 (81,8)	27 (87,1)	0,524
N+	14 (16,3)	10 (18,2)	4 (12,9)	
Стадия, абс. (%): Stage, abs. (%):				
III	36 (41,9)	16 (29,1)	20 (64,5)	0,001
IV	50 (58,1)	39 (70,9)	11 (35,5)	

схем: DCF (доцетаксел в дозе 75 мг/м² внутривенно капельно в 1-й день, цисплатин в дозе 75 мг/м² внутривенно капельно в 1-й день, 5-фторурацил в дозе 1000 мг/м²/сут в виде 96-часовой внутривенной инфузии) или PF (цисплатин в дозе 75–100 мг/м² внутривенно капельно в 1-й день, 5-фторурацил в дозе

1000 мг/м²/сут в виде 96-часовой внутривенной инфузии). Еще 5 больных получили радикальную дистанционную ЛТ или одновременную ХЛТ без проведения ИХТ.

Распределение пациентов в зависимости от вида лечения представлено в табл. 2.

Таблица 2. Распределение пациентов в зависимости от вида лечения, n (%)

Table 2. Patient distribution per treatment type, n (%)

Показатель Parameter	Всего Total	Консервативное лечение (n = 55) Conservative treatment (n = 55)	Хирургическое лечение + адьювантная лучевая терапия (n = 31) Surgical treatment + adjuvant radiotherapy (n = 31)	p
Зона облучения: Radiation area:				
первичный очаг primary lesion	52 (60,5)	34 (61,8)	18 (58,1)	0,732
первичный очаг с регионарными лимфатическими узлами primary lesion with regional lymph nodes	34 (39,5)	21 (38,2)	13 (41,9)	
Медиана дозы облучения на зону первичного очага, Гр Median radiation dose at the primary lesion area, Gy	66 (46–74)	68 (46–74)	60 (48–70)	<0,001
Суммарная очаговая доза на зону первичного очага: Total radiation dose at the primary lesion area:				
<65 Гр <65 Gy	41 (47,7)	15 (27,3)	26 (83,9)	<0,001
≥65 Гр ≥65 Gy	45 (52,3)	40 (72,7)	5 (16,1)	
Конкурентная химиолучевая терапия: Concurrent chemoradiation therapy:				
проводилась was performed	25 (29,1)	11 (20,0)	14 (45,2)	0,014
не проводилась was not performed	61 (70,9)	44 (80,0)	17 (54,8)	

Суммарная очаговая доза (СОД) на зону первичного очага в группе консервативного лечения составила 46–74 Гр (медиана 68 Гр), в группе хирургического вмешательства – 48–70 Гр (медиана 60 Гр); различия статистически значимы ($p < 0,05$).

Лучевая терапия (СОД 50 Гр) на зону регионарных ЛУ назначена 34 (39,5 %) пациентам, у 14 (41,2 %) из них при первичном лечении было поражение регионарных ЛУ. С целью профилактики 20 (23,3 %) больным выполнено облучение области регионарного метастазирования.

В зависимости от распространенности первичного опухолевого очага, поражения регионарных ЛУ, а также неблагоприятных морфологических признаков всего 25 (29,1 %) пациентам, вошедшим в данное исследование, проводили ХЛТ с введениями цисплатина в дозе 100 мг/м² 1 раз в 3 нед или карбоплатина АUC 1,5 в течение всего курса ЛТ (у больных с почечной недостаточностью).

Объем операции зависел от распространенности опухолевого процесса, состояния пациента, а также косметических соображений. В наше исследование вошли хирургические вмешательства, включающие как эндоскопическое трансназальное удаление опухоли, так и открытые операции (комбинированная резекция верхней челюсти, краниофациальная резекция, боковая ринотомия и др.). Селективная шейная лимфодиссекция выполнена 4 (4,7 %) больным группы хирургического лечения с поражением регионарных ЛУ.

Эффективность консервативного лечения определяли в соответствии с критериями оценки ответа солидных опухолей (Response evaluation criteria in solid tumors, RECIST 1.1) через 8–12 нед после окончания основного курса терапии. Для оценки побочных явлений проведенного лечения использовали шкалу критериев общей терминологии нежелательных явлений (NCI CTCAE версии 5.0, 2017).

Статистическая обработка данных и расчеты показателей проведены с использованием программ Microsoft Excel, SPSS 26.0 for Windows. Достоверность различий значений средних показателей оценивали с помощью *t*-критерия Стьюдента. Для качественной оценки применяли точный критерий Фишера. Показатели ОВ и ВБП оценивали по методу Каплана–Майера. Для выявления независимых прогностических факторов проводили многофакторный регрессионный анализ по Коксу. Достоверность различий в выживаемости в группах рассчитывали по log-rank-тесту. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В ходе оценки клинического ответа после окончания лечения пациентов группы консервативного лечения ($n = 55$) полный ответ зарегистрирован у 21 (38,2 %) боль-

ного, частичный – у 15 (27,3 %), стабилизация – у 10 (18,2 %), прогрессирование заболевания – у 9 (16,4 %).

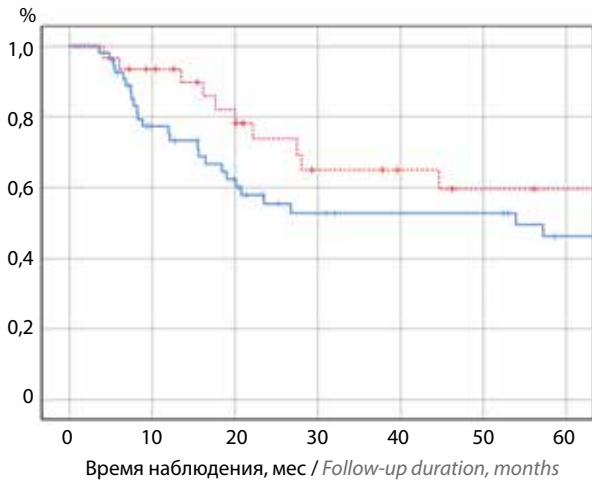
Среднее время наблюдения составило $69,3 \pm 6,8$ мес. В течение периода наблюдения у 62 (70 %) больных возникло прогрессирование заболевания. В группе консервативного лечения продолженный рост опухоли зарегистрирован у 27 (49 %) пациентов. Локальный или локорегионарный рецидив выявлен у 18 (32,7 %) больных группы консервативного лечения и у 13 (41,9 %) группы хирургического лечения ($p = 0,393$). Локальный рецидив в сочетании с отдаленными метастазами зарегистрирован в 1 (1,8 %) случае в группе консервативного лечения и также в 1 (3,2 %) в группе хирургического вмешательства. Регионарный рецидив наблюдался у 1 (3,2 %) пациента, получившего хирургическое лечение. Отдаленные метастазы выявлены у 1 (1,8 %) больного группы консервативной терапии. Спасительные операции по поводу прогрессирования онкологического процесса проведены 24 (43,6 %) пациентам этой группы. Медиана времени от выявления остаточной опухоли или рецидива после окончания консервативной терапии до выполнения спасительной операции составила 12,7 мес.

По результатам исследования 5-летняя общая выживаемость (ОВ) и выживаемость без прогрессирования (ВБП) всех изучаемых групп больных составила 50,9 и 29,3 % соответственно, 5-летняя ОВ в группе консервативной терапии – 46,2, в группе хирургического лечения – 59,7 ($p = 0,081$). При хирургическом лечении на первом этапе показатели ВБП были статистически значимо выше, чем при консервативной терапии: 50,5 % против 17 % в группе консервативного лечения ($p = 0,002$) (рис. 1, 2).

Пятилетняя ОВ и ВБП пациентов группы консервативного лечения, достигших объективного ответа (полного и частичного), составили 74,6 и 26,2 % соответственно. При сравнении с группой хирургического лечения различия оказались статистически незначимыми ($p = 0,469$ и $p = 0,183$ соответственно). При сравнении показателей 5-летней ОВ пациентов, получивших консервативную терапию, которым выполнены спасительные операции, и пациентов группы хирургического лечения значимых различий выявлено не было: 63,1 и 59,7 % соответственно ($p = 0,95$).

Результаты анализа ВБП пациентов 1-й и 2-й групп в зависимости от категорий Т, N, локализации первичного очага и стадии заболевания показали, что 5-летняя ВБП больных с опухолью Т3/NO, III стадии, получивших хирургическое лечение, была значительно выше по сравнению с пациентами, которым проведена консервативная терапия (табл. 3).

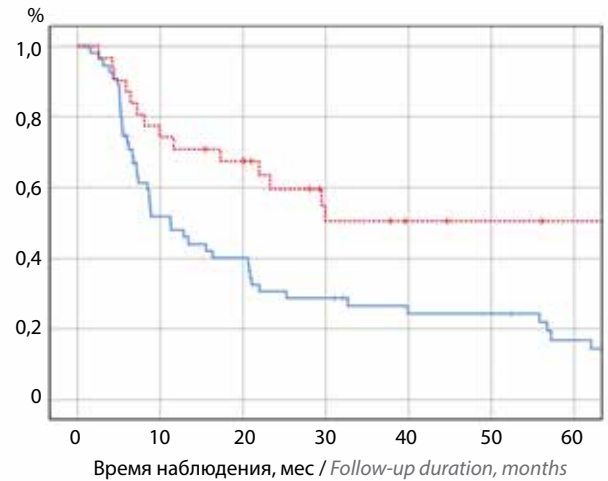
По данным однофакторного анализа на ОВ и ВБП достоверно влияют такие факторы, как статус по шкале Восточной кооперативной онкологической группы (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) ($p < 0,001$



— Группа консервативного лечения / Conservative treatment group
 — Группа хирургического лечения / Surgical treatment group
 — Группа консервативного лечения – цензурировано / Conservative treatment group – censored
 — Группа хирургического лечения – цензурировано / Surgical treatment group – censored

Рис. 1. Общая выживаемость пациентов групп консервативного и хирургического лечения

Fig. 1. Overall survival of patients in the conservative and surgical treatment groups



— Группа консервативного лечения / Conservative treatment group
 — Группа хирургического лечения / Surgical treatment group
 — Группа консервативного лечения – цензурировано / Conservative treatment group – censored
 — Группа хирургического лечения – цензурировано / Surgical treatment group – censored

Рис. 2. Выживаемость без прогрессирования пациентов групп консервативного и хирургического лечения

Fig. 2. Progression-free survival of patients in the conservative and surgical treatment groups

Таблица 3. Результаты подгруппового анализа 5-летней выживаемости без прогрессирования пациентов групп консервативного и хирургического лечения, %

Table 3. Results of subgroup analysis of 5-year progression-free survival in patients of the conservative and surgical treatment groups, %

Прогностический фактор Prognostic factor	Консервативное лечение Conservative treatment	Хирургическое лечение Surgical treatment	p
Т-стадия: T stage:			
T3	17,6	1759,4	170,021
T4	16,7	25,0	0,432
N-стадия: N stage:			
N0	1718,3	1755,8	17 0,004
N+	10,0	0	0,244
Локализация: опухоли: Tumor location:			
полость носа nasal cavity	1722,9	1722,2	170,671
придаточные пазухи paranasal sinuses	15,7	58,3	0,002
Клиническая стадия: Clinical stage:			
III	1718,8	1762,3	170,019
IV	16,3	22,7	0,513

Таблица 4. Результаты многофакторного регрессионного анализа Кокса общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования

Table 4. Results of multivariate analysis using Cox regression of overall survival and progression-free survival

Показатель Parameter	Отношение рисков Hazard ratio	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	<i>p</i>
Общая выживаемость Overall survival			
Статус по шкале Восточной кооперативной онкологической группы (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status: ECOG 1/2	0,243	(0,074–0,797)	0,02
Т-стадия: T-stage: Т3/Т4	0,618	(0,320–1,194)	0,152
Н-стадия: N-stage: N0/N+	0,328	(0,149–0,721)	0,006
Выживаемость без прогрессирования Progression-free survival			
Статус по ECOG: ECOG status: ECOG 1/2	0,370	(0,116–1,179)	0,093
Т-стадия: T-stage: Т3/Т4	0,701	(0,403–1,220)	0,209
Н-стадия: N-stage: N0/N+	0,509	(0,260–0,994)	0,048
Метод лечения: Treatment method: консервативное/хирургическое лечение conservative treatment/surgical treatment	2,279	(1,198–4,334)	0,012

и $p = 0,031$ соответственно), категория Т ($p = 0,032$ и $p = 0,004$ соответственно), категория N ($p < 0,001$ и $p = 0,002$ соответственно) и клиническая стадия заболевания ($p = 0,008$ и $p = 0,001$ соответственно). На ВБП также оказывает влияние метод лечения ($p = 0,004$). В ходе многофакторного анализа установлено, что удовлетворительный соматический статус по шкале ECOG (ECOG 1) и отсутствие регионарных метастазов являются факторами прогноза более длительной ОВ пациентов с местно-распространенным плоскоклеточным раком полости носа и придаточных пазух ($p < 0,05$), в то время как наличие метастазов в регионарных ЛУ и назначение консервативного лечения ассоциируются с более низкими показателями ВБП ($p < 0,05$) (табл. 4).

Обсуждение

Терапия плоскоклеточного рака полости носа и придаточных пазух представляет собой сложную проблему современной онкологии. В связи с отсутствием рандомизированного клинического исследования стратегия лечения данного заболевания в значительной

степени опирается на ретроспективные анализы. До настоящего времени данные большинства работ подтверждали эффективность использования мультимодальных подходов, основанных на хирургическом лечении [7, 8]. Например, при сравнении результатов консервативного и хирургического лечения W.M. Mendenhall и соавт. выявили, что применение хирургического вмешательства позволило увеличить показатели 5-летней безрецидивной выживаемости с 43 до 84 % ($p < 0,001$) [9]. T.S. Katz и соавт. также отметили, что пациенты, получившие комбинированное лечение, достигли более высоких показателей локального контроля по сравнению с пациентами, которым выполнена только радикальная радиотерапия [10]. Однако, по мнению других исследователей, по сравнению с применением консервативных методов (включая ХЛТ или конкурентную ХЛТ) значимого улучшения прогноза заболевания при применении хирургического вмешательства выявлено не было. В 2015 г. S. Duru Birgi и соавт. опубликовали результаты лечения 43 больных с плоскоклеточным раком полости носа и придаточных пазух. Значимых

различий показателей 2-летней выживаемости без локорегионарного рецидива пациентов, которым была проведена радикальная ЛТ, и пациентов, которым выполнена послеоперационная ЛТ, отмечено не было (70 и 75 % соответственно; $p = 0,98$) [11]. Аналогичные данные получены в исследовании S.H. Park и соавт.: показатели 5-летней выживаемости без локорегионарного рецидива в группах радикальной ЛТ и хирургического лечения с адьювантной ЛТ составили 50,6 и 72,1 % соответственно ($p = 0,154$) [12].

Результаты нашего исследования продемонстрировали, что показатели 5-летней ОВ и ВБП в группе хирургического лечения были выше, чем в группе консервативной терапии, однако статистически значимые различия между группами выявлены только для ВБП (независимо от стадии опухолевого процесса). Хирургическое вмешательство имеет значительные преимущества в контроле прогрессирования заболевания плоскоклеточного рака полости носа и придаточных пазух в следующих случаях: опухоли категории Т3, отсутствие метастазов в регионарных ЛУ, локализация первичного очага в придаточных пазухах и III клиническая стадия. Результаты многофакторного анализа Кокса показали увеличение риска прогрессирования заболевания при применении консервативного лечения в общей группе пациентов (отношение рисков 2,279). Это подтверждается тем, что консервативная терапия не способствует улучшению отдаленного прогноза пациентов с плоскоклеточным раком полости носа и придаточных пазух. Представленные данные соответствуют результатам проведенных ранее исследований [13]. Для пациентов с опухолью Т4, наличием метастазов в ЛУ, поражением полости носа и IV стадией заболевания статистически значимых различий показателей ОВ и ВБП между группами консервативного и хирургического лечения достигнуто не было. Таким образом, наиболее эффективным методом лечения этой категории больных является комплексный подход с использованием хирургического вмешательства и ХЛТ. Для пациентов с опухолью Т3 существует возможность проведения самостоятельного консервативного лечения. При этом основным фактором радикальности терапии в этой группе больных является достижение полной/частичной регрессии опухоли по окончании полного курса ЛТ.

Результаты исследования E.Y. Hanna и соавт. продемонстрировали эффективность ХЛТ при местно-распространенном плоскоклеточном раке полости носа и придаточных пазух. Частота объективного ответа после проведения индукционной ХТ составила 67 %, 2-летняя ОВ – 67 % [14]. Результаты исследования M. Kerpel и соавт. показали, что пациенты с плоскоклеточным раком верхнечелюстной пазухи, получившие предоперационную одновременную ХЛТ в СОД 40–50 Гр, в 21 % случаев достигли полного патоморфологического ответа [15].

E. Fernström и соавт. сообщили о результатах лечения 79 больных местно-распространенным раком полости носа и придаточных пазух с применением предоперационной ХЛТ. В исследовании этих авторов полная патоморфологическая регрессия достигнута у 48 % пациентов, 5-летняя ОВ составила 54 % [16]. В нашей работе 5-летняя ОВ пациентов группы консервативного лечения, достигших объективного клинического ответа, оказалась равной 74,6 %; при этом не было статистически значимой разницы по сравнению с группой хирургического лечения ($p > 0,05$). Данные результаты указывают на потенциальную возможность использования консервативного метода в лечении местно-распространенного рака полости носа и придаточных пазух.

При выборе метода лечения пациентов с местно-распространенным раком полости носа и придаточных пазух помимо клинической характеристики опухоли следует учитывать желание больного максимально сохранить функцию органов, а также факторы, ограничивающие проведение хирургического этапа лечения. Поэтому консервативная терапия может рассматриваться как разумная альтернатива хирургическому вмешательству на первом этапе. Также следует отметить, что локальный рецидив наблюдался чаще в группе больных, получивших именно консервативное лечение. В то же время результаты нашего исследования показали, что 5-летняя ОВ пациентов, перенесших спасительную операцию в связи с неэффективностью консервативной терапии, достигала 63,1 %. Можно предположить, что проведение спасительного хирургического вмешательства после неудачи консервативного лечения может повысить показатели долгосрочной выживаемости. Таким образом, если есть возможность обеспечить ежемесячный контрольный осмотр пациентов в ходе терапии, а также своевременное хирургическое лечение, то консервативный подход может стать альтернативой хирургическому вмешательству на первом этапе.

Заключение

Хирургическое вмешательство обеспечивает лучшие показатели ВБП у пациентов с местно-распространенным плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости носа и придаточных пазух по сравнению с больными, получившими самостоятельное консервативное лечение, однако в нашем исследовании такой подход не продемонстрировал увеличения показателей ОВ. Консервативная терапия может быть перспективным вариантом. Однако для подтверждения эффективности и безопасности этого метода требуются крупномасштабные проспективные контролируемые рандомизированные исследования с целью изучения его применимости у пациентов различных групп. Данная работа открывает новые перспективы в выборе стратегии лечения больных местно-распространенным плоскоклеточным раком полости носа и придаточных пазух.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Dulguerov P, Jacobsen M.S., Allal A.S. et al. Nasal and paranasal sinus carcinoma: are we making progress? A series of 220 patients and a systematic review. *Cancer* 2001;92(12):3012–29. DOI: 10.1002/1097-0142(20011215)92:12<3012::aid-cncr10131>3.0.co;2-e
2. Turner J.H., Reh D.D. Incidence and survival in patients with sinonasal cancer: a historical analysis of population-based data. *Head Neck* 2012;34(6):877–85. DOI: 10.1002/hed.21830
3. Dirix P, Vanstraelen B., Jorissen M. et al. Intensity-modulated radiotherapy for sinonasal cancer: improved outcome compared to conventional radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78(4):998–1004. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.09.067
4. Dirix P, Nuyts S., Geussens Y. et al. Malignancies of the nasal cavity and paranasal sinuses: long-term outcome with conventional or three-dimensional conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69(4):1042–50. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2007.04.044
5. Maghami E., Kraus D.H. Cancer of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Expert Rev Anticancer Ther* 2004;4(3):411–24. DOI: 10.1586/14737140.4.3.411
6. Kawashima M. Chemoradiotherapy for head and neck cancer: current status and perspectives. *Int J Clin Oncol* 2004;9(6):421–34. DOI: 10.1007/s10147-004-0445-x
7. Robbins K.T., Ferlito A., Silver C.E. et al. Contemporary management of sinonasal cancer. *Head Neck* 2011;33(9):1352–65. DOI: 10.1002/hed.21515
8. Wang Y., Yang R., Zhao M. et al. Retrospective analysis of 98 cases of maxillary sinus squamous cell carcinoma and therapeutic exploration. *World J Surg Oncol* 2020;18(1):90. DOI: 10.1186/s12957-020-01862-3
9. Mendenhall W.M., Morris C.G., Amdur R.J. et al. Parameters that predict local control after definitive radiotherapy for squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 2003;25(7):535–42. DOI: 10.1002/hed.10253
10. Katz T.S., Mendenhall W.M., Morris C.G. et al. Malignant tumors of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Head Neck* 2002;24(9):821–9. DOI: 10.1002/hed.10143
11. Duru Birgi S., Teo M., Dyker K.E. et al. Definitive and adjuvant radiotherapy for sinonasal squamous cell carcinomas: a single institutional experience. *Radiat Oncol* 2015;10:190. DOI: 10.1186/s13014-015-0496-3
12. Park S.H., Lee J.E., Ahn D. Outcome of definitive and postoperative radiotherapy in patients with sinonasal squamous cell carcinomas. *Tumori* 2016;102(4):426–32. DOI: 10.5301/tj.5000431
13. Kang J.H., Cho S.H., Kim J.P. et al. Treatment outcomes between concurrent chemoradiotherapy and combination of surgery, radiotherapy, and/or chemotherapy in stage III and IV maxillary sinus cancer: multi-institutional retrospective analysis. *J Oral Maxillofac Surg* 2012;70(7):1717–23. DOI: 10.1016/j.joms.2011.06.221
14. Hanna E.Y., Cardenas A.D., DeMonte F. et al. Induction chemotherapy for advanced squamous cell carcinoma of the paranasal sinuses. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2011;137(1):78–81. DOI: 10.1001/archoto.2010.231
15. Kreppel M., Danscheid S., Scheer M. et al. Neoadjuvant chemoradiation in squamous cell carcinoma of the maxillary sinus: a 26-year experience. *Chemother Res Pract* 2012;2012:413589. DOI: 10.1155/2012/413589
16. Fernström E., Nyman J., Hammerlid E. et al. Results of preoperative chemoradiotherapy for patients with advanced cancer of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Acta Otolaryngol* 2017;137(12):1292–300. DOI: 10.1080/00016489.2017.1357081

Вклад авторов

Ц. Чжао: обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа, наблюдение за пациентами, написание текста статьи;
А.М. Мудунов: разработка дизайна исследования, научное редактирование, научное консультирование;
С.Б. Алиева: научное консультирование;
Ф.Ш. Камолова: получение данных для анализа;
Д.К. Стельмах, И.М. Гельфанд: обработка данных, наблюдение за пациентами.

Authors' contributions

J. Zhao: review of publications on the topic of the article, obtaining data for analysis, monitoring patients, article writing;
A.M. Mudunov: research design development, scientific editing, scientific consulting;
S.B. Alieva: scientific consulting;
F.S. Kamalova: obtaining data for analysis;
D.K. Stelmakh, I.M. Gelfand: data processing, patient monitoring.

ORCID авторов / ORCID of authors

Ц. Чжао / J. Zhao: <https://orcid.org/0000-0001-8599-5809>
А.М. Мудунов / A.M. Mudunov: <https://orcid.org/0000-0002-0918-3857>
С.Б. Алиева / S.B. Alieva: <https://orcid.org/0000-0002-6835-5567>
Ф.Ш. Камолова / F.Sh. Kamolova: <https://orcid.org/0000-0002-6832-9780>
Д.К. Стельмах / D.K. Stelmakh: <https://orcid.org/0000-0002-6178-2777>
И.М. Гельфанд / I.M. Gelfand: <https://orcid.org/0000-0002-4496-6128>

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 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of the Sechenov University, Ministry of Health of Russia.

Статья поступила: 19.06.2024. **Принята к публикации:** 15.07.2024. **Опубликована онлайн:** 00.00.0000.

Article submitted: 19.06.2024. **Accepted for publication:** 15.07.2024. **Published online:** 00.00.0000.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-2-57-64>

Влияние хирургического доступа на функциональные и онкологические результаты резекций при раке гортани T2N0M0

Н.А. Дайхес^{1,2}, В.В. Виноградов^{1,2}, С.С. Решульский^{1,2}, С.М. Кочиева¹, А.Н. Дайхес¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства России»; Россия, 123182 Москва, Волоколамское шоссе, 30, корп. 2;

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117513 Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Сабина Махарбеговна Кочиева kochiyeva_sabina@mail.ru

Введение. Рак гортани занимает 1-е место среди злокачественных новообразований ЛОР-органов. Приоритетным и основным видом терапии данной патологии остается хирургическое вмешательство. Поиск высокоэффективных органосохраняющих методов оперативного лечения, направленных на минимизацию объема резекции и сохранение функциональности гортани, продолжается. Современная эндоларингеальная хирургия позволяет улучшить функциональные результаты и является наиболее современным и перспективным методом.

Цель исследования – сравнение функциональных и онкологических результатов хирургического лечения пациентов с плоскоклеточным раком гортани T2N0M0, осуществляемого с помощью трансцервикального и эндоларингеального доступов.

Материалы и методы. Проанализированы результаты хирургического лечения пациентов с плоскоклеточным раком голосового отдела гортани T2N0M0, проведенного с 2015 по 2020 г. на базе онкологического отделения опухолей головы и шеи Национального медицинского исследовательского центра оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства России. В исследование включены 49 больных мужского пола 52–72 лет; диагноз подтвержден результатами гистологического исследования. Всем пациентам проведены стандартные исследования, по данным которых установлен диагноз согласно международной классификации Tumor, Nodus and Metastasis.

Результаты. Трехлетняя безрецидивная выживаемость после эндоларингеальных резекций рака голосового отдела гортани T2N0M0 составила 88,47 %, после трансцервикальных резекций – 91,31 %. В ходе анализа функциональных и хирургических результатов выявлено, что у пациентов, у которых в ходе хирургического лечения применяли эндоларингеальный доступ, частота развития осложнений со стороны операционной раны в раннем послеоперационном периоде была меньше на 13,04 %, частота развития рубцовых стенозов гортани ниже на 20,06 %, а нарушения разделительной функции встречались реже на 49,33 % по сравнению с пациентами, у которых использовали наружный доступ.

Заключение. У пациентов, которым выполнялась эндоларингеальная резекция гортани, получены более высокие функциональные и хирургические результаты по сравнению с пациентами, которым проведено хирургическое лечение с использованием наружного доступа. При этом статистически значимой разницы в онкологических результатах в исследуемых группах отмечено не было. Вышесказанное позволяет сделать вывод о высоких эффективности и функциональности малоинвазивных эндоларингеальных подходов при выполнении органосохраняющих операций у пациентов с плоскоклеточным раком голосового отдела гортани T2N0M0.

Ключевые слова: рак, гортань, эндоларингеальная резекция, трансцервикальная резекция, голосовая реабилитация, рубец гортани, дисфагия

Для цитирования: Дайхес Н.А., Виноградов В.В., Решульский С.С. и др. Влияние хирургического доступа на функциональные и онкологические результаты резекций при раке гортани T2N0M0. Опухоли головы и шеи 2024;14(2):57–64. DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-2-57-64>

The effect of surgical access on functional and oncological results of resections in laryngeal cancer T2N0M0

N.A. Daikhes^{1,2}, V.V. Vinogradov^{1,2}, S.S. Reshulsky^{1,2}, S.M. Kochieva¹, A.N. Daikhes¹

¹National Medical Research Center of Otorhinolaryngology of the Federal Medical and Biological Agency of Russia; Bld. 2, 30 Volokolamskoe Shosse, Moscow 123182, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117513, Russia

Contacts: Sabina Makharbekovna Kochieva kochiyeva_sabina@mail.ru

Introduction. Laryngeal cancer is the most common malignant neoplasm of the ENT organs. The preferred and primary therapy for this pathology is surgical intervention. The search for highly effective organ-saving methods of surgical treatment aimed at minimization of resection volume and preservation of functioning of the larynx continues. Current endolaryngeal surgery allows to improve functional results and is the most modern and advanced method.

Aim. To compare functional and oncological results of surgical treatment of patients with laryngeal squamous cell carcinoma T2N0M0 performed through transcervical and endolaryngeal accesses.

Materials and methods. The results of surgical treatment of patients with squamous cell carcinoma of the vocal folds part of the larynx T2N0M0 performed between 2015 and 2020 at the Oncological Division of Head and Neck Tumors of the The National Medical Research Center for Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency of Russia were analyzed. The study included 49 men aged 52–72 years; the diagnosis was confirmed by histological examination. All patients underwent standard exams which led to diagnosis per the Tumor, Nodus and Metastasis international system.

Results. Three-year recurrence-free survival after endolaryngeal resection of cancer of the vocal folds part of the larynx T2N0M0 was 88.47 %, after transcervical resections it was 91.31 %. Analysis of functional and surgical results showed that compared to patients who underwent surgery through external access, in patients who underwent surgery with endolaryngeal access the rate of complications associated with the surgical wound in the early postoperative period was 13.04 % lower, frequency of cicatricial stenoses of the larynx was 20.06 % lower, and abnormalities of separating function of the larynx were 49.33 % rarer.

Conclusion. In patients who underwent endolaryngeal resection of the larynx, better functional and surgical results were achieved compared to patients who underwent surgery through external access. Moreover, there was no statistically significant difference in oncological results between the study groups. This allows to conclude that minimally invasive endolaryngeal approaches are highly effective and functional in organ-saving surgeries for patients with squamous cell carcinoma of the vocal fold part of the larynx T2N0M0.

Keywords: cancer, larynx, endolaryngeal resection, transcervical resection, vocal rehabilitation, laryngeal scar, dysphagia

For citation: Daikhes N.A., Vinogradov V.V., Reshulsky S.S. et al. The effect of surgical access on functional and oncological results of resections in laryngeal cancer T2N0M0. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2024;14(2): 57–64. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-2-57-64>

Введение

По частоте встречаемости рак гортани занимает лидирующую позицию среди злокачественных заболеваний ЛОР-органов. По оценкам Всемирной организации здравоохранения ожидается, что среднегодовой прирост случаев заболевания раком гортани в мире с 2023 по 2033 г. составит 3,6 %. В Российской Федерации в 2022 г. зарегистрированы 6065 впервые выявленных случаев данной патологии, из них на I стадии — 20 %, на II стадии — 20,3 %, на III и IV стадиях — 30,3 и 28,4 % соответственно. За последнее десятилетие наметилась тенденция к росту числа пациентов (на 5,8 %), у которых рак гортани диагностирован на I и II стадиях [1, 2].

Существует ряд факторов риска развития рака гортани, к которым относят воздействие канцерогенов, переносимых по воздуху, таких как ароматические углеводороды, цементная, металлическая пыль, асбест, лакокрасочные материалы, фенол и т.д., злоупотреблением алкоголем и табакокурением. Последние два фактора являются наиболее значимыми. В последние годы

отмечается тенденция к росту числа случаев злокачественных опухолей гортани среди женского населения, что, вероятнее всего, связано с увеличением числа курильщиц среди женщин. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь также повышает риск развития предраковых состояний гортани, что объясняется воздействием желудочного содержимого на слизистую оболочку гортани [2].

На выбор тактики лечения рака гортани влияют локализация, распространенность, морфологическая природа опухолевого процесса, а также соматический статус пациента. На современном этапе хирургический метод считается предпочтительным в лечении ранних стадий заболевания и основным в составе комплексной и комбинированной терапии заболевания поздних стадий [3, 4].

Гортань играет большую роль в функциях дыхания, глотания и голосообразования, что также надо учитывать при выборе тактики лечения и ее реализации. При проведении органосохраняющих хирургических вмешательств немалое влияние на функциональные результаты оказывает выбор доступа для удаления

опухоли. Резекция гортани может выполняться двумя доступами — наружным и эндоларингеальным. Основными условиями выбора оптимального доступа являются хороший контроль за ходом операции и возможность получения краев резекции, свободных от опухоли [5].

Многие авторы указывают на явные преимущества эндоларингеальных подходов при выполнении резекций гортани по сравнению с экстрацервикальными доступами. Эндоларингеальная лазерная микрохирургия позволяет выполнить резекцию только пораженных тканей и структур гортани, минимизировать травму органа, что благоприятно сказывается на течении послеоперационного периода и улучшает функциональные результаты при сопоставимых онкологических результатах. Вопреки ожиданиям эндоларингеальные подходы в хирургии рака гортани не смогли полностью заменить резекции, выполняемые наружным доступом, и имеют ряд ограничений [6].

Трансцервикальные резекции гортани выполняются при инвазии опухоли в область щитовидного хряща без распространения через наружную надхрящницу, подскладковое пространство на переднюю комиссуру с фиксацией на одной или обеих голосовых складках и гортанные желудочки при невозможности проведения эндоларингеальной резекции.

Реабилитация пациентов после резекций гортани с использованием наружного доступа — длительный и сложный процесс, что связано со значительной травмой во время операции и необходимостью наложения трахеостомы. Совершенствование методик выполнения резекций гортани наружным доступом с одномоментной реконструкцией органа для ускорения периода восстановления и социальной адаптации пациента является важной задачей современной хирургии гортани [7].

Цель исследования — сравнение функциональных и онкологических результатов хирургического лечения

пациентов с плоскоклеточным раком гортани T2N0M0, осуществляемого трансцервикальным и эндоларингеальными доступами.

Материалы и методы

Проанализированы результаты хирургического лечения пациентов с плоскоклеточным раком голосового отдела гортани T2N0M0, проведенного с 2015 по 2020 г. на базе онкологического отделения опухолей головы и шеи Национального медицинского исследовательского центра оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства России. В исследование включены 49 больных мужского пола 52–72 лет, диагноз которых подтвержден результатами гистологического исследования. Всем больным проведены стандартные исследования, по данным которых установлен диагноз согласно международной классификации Tumor, Nodus and Metastasis.

Пациенты разделены на 2 группы, сопоставимые по возрасту, полу и степени распространения опухолевого процесса гортани и различающиеся по доступу, использованному для проведения хирургического лечения. В 1-ю группу включены 26 (53,06 %) больных, которым выполнялась эндоларингеальная резекция с использованием углекислотного лазера, во 2-ю — 23 (46,93 %) больных, которым проводили операцию в объеме фронтально-латеральной резекции с одномоментной реконструкцией и применением трансцервикального доступа.

Эндоларингеальная резекция выполнялась в условиях эндотрахеального наркоза с использованием системы прямой опорной ларингоскопии с помощью CO₂-лазера с длиной волны 10600 нм под контролем операционного микроскопа. CO₂-лазер UltraPulse применяли в импульсном режиме (мощность — 5–10 Вт), края резекции удаленного препарата маркировали специальным гистологическим красителем (рис. 1).

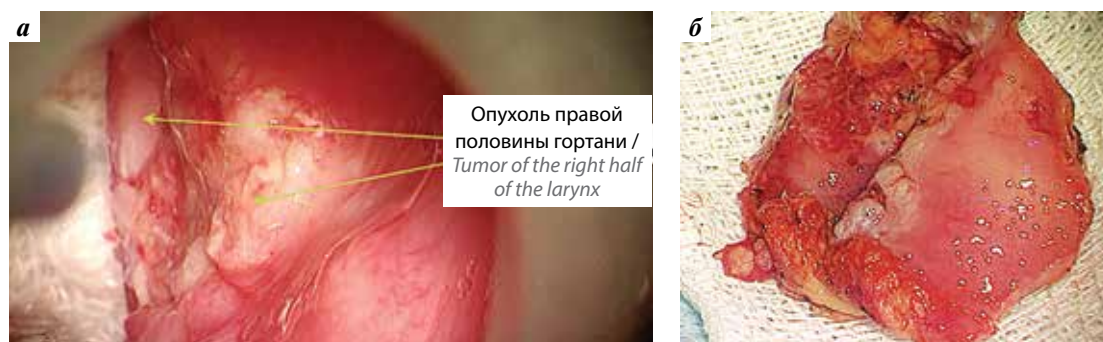


Рис. 1. Эндоларингеальная резекция гортани: а — вид операционного поля после установки гортанного клинка. Визуализируется опухоль с инфильтративным типом роста, занимающая правую голосовую и вестибулярную складки от области передней комиссуры до переднего края черпаловидного хряща; б — вид удаленного препарата с опухолью. Удалены правые вестибулярная и голосовая складки с опухолью, голосовой отросток и часть черпаловидного хряща

Fig. 1. Endolaryngeal resection of the larynx: а — operative field after installation of the laryngeal blade. Tumor with infiltrative growth in the right vocal and vestibular folds in the area of the anterior commissure up to the anterior margin of the arytenoid cartilage is visualized; б — resected gross specimen with the tumor. The right vestibular and vocal folds with the tumor, vocal process and part of the arytenoid cartilage were resected

В послеоперационном периоде ни в одном случае не потребовалось установки назогастрального зонда или наложения трахеостомы. В стационаре пациенты получали стандартную антибактериальную, противовоспалительную и обезболивающую терапию. Выписка осуществлялась после получения результатов гистологического исследования – в среднем на 5–7-е сутки после операции.

После выписки из стационара ежемесячно в течение первых 6 мес проводился осмотр онкологом Национального медицинского исследовательского центра оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства России, далее – ежеквартально в течение 2 лет и каждые 6 мес в течение последующих 3 лет.

Во время консультации пациентам проводили эндоскопическое исследование с целью своевременного выявления рецидива опухоли или рубцовых стенозов. Для обнаружения нарушений разделительной функции гортани осуществляли эндоскопическую оценку функции акта глотания сразу после операции и далее по необходимости. Голосовую функцию оценивали с помощью специальной аппаратуры с программным обеспечением, позволяющей проводить цифровой анализ голоса после заживления послеоперационной раны.

При выявлении нарушений акта глотания и голосовой функции пациенты получили консультации фониатров и фонопедов Национального медицинского исследовательского центра оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства России. В каждом случае были составлены индивидуальные планы коррекции названных расстройств. При воз-

никновении признаков рубцового стеноза с нарушениями функции дыхания пациентов повторно госпитализировали для реконструкции просвета гортани.

Пациентам 2-й группы фронто-латеральную резекцию выполняли под эндотрахеальным наркозом следующим образом: на уровне середины щитовидного хряща разрезали кожу на протяжении 5–7 см вдоль силовых линий шеи. Второй параллельный первому разрез для трахеостомы делали на уровне 3–4-го полуколец трахеи на протяжении 2 см, формировали трахеостомическое отверстие, через которое проводили переинтубацию.

Кожно-подкожно-платизмальные лоскуты отделяли от подлежащих тканей и отводили вверх и вниз, обнажая передние мышцы шеи. Передние мышцы шеи разводили вправо и влево пластинчатыми крючками, обнажая щитовидный хрящ, щитоподъязычную мембрану и перстневидный хрящ. Затем рассекали перстнещитовидную мембрану, осматривали полость гортани для уточнения распространения опухоли, далее электробором или хирургической пилой производили рассечение щитовидного хряща на не пораженной опухолью стороне гортани от нижнего края щитовидного хряща до уровня вестибулярной складки. Потом разрез продолжали горизонтально, сохраняя верхнюю треть щитовидного хряща.

Вместе с фрагментом щитовидного хряща в блок препарата включали переднюю треть голосовой и вестибулярной складок здоровой стороны, пораженные опухолью переднюю комиссуру, голосовую, вестибулярную складки и голосовой отросток черпаловидного хряща на стороне поражения (рис. 2).

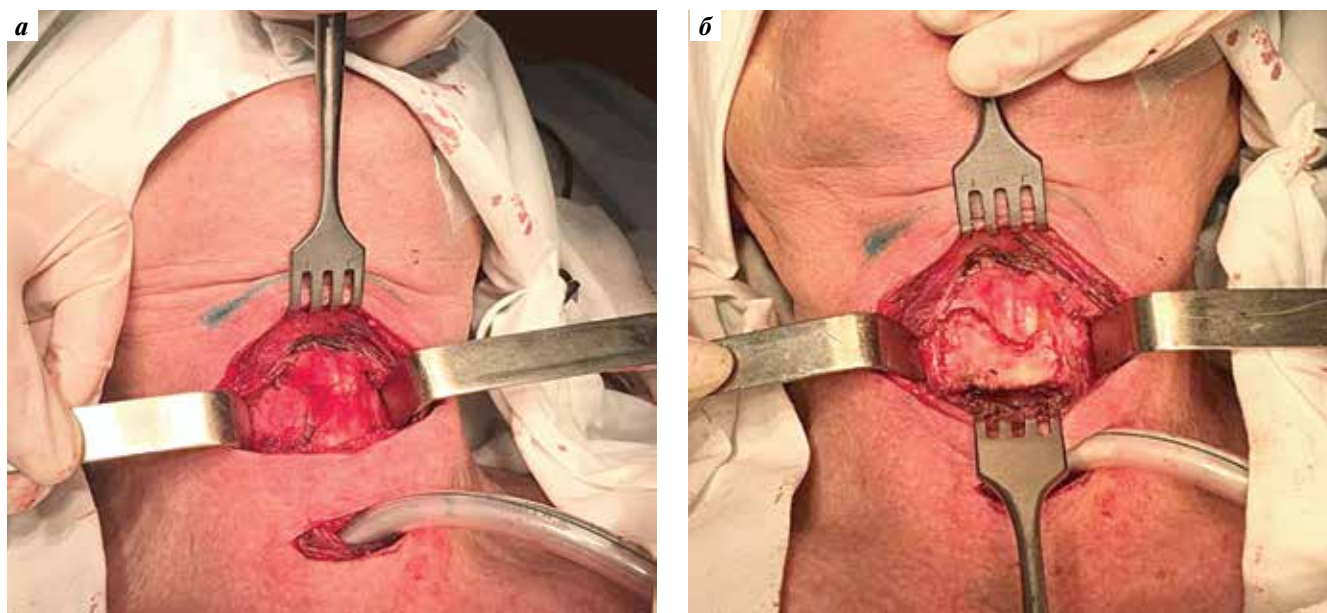


Рис. 2. Вид операционной раны: а – обнажение щитовидного хряща и перстне-щитовидной мембраны; б – иссечение щитовидного хряща
Fig. 2. Surgical wound: a – exposure of the thyroid cartilage and cricothyroid membrane; б – dissection of the thyroid cartilage

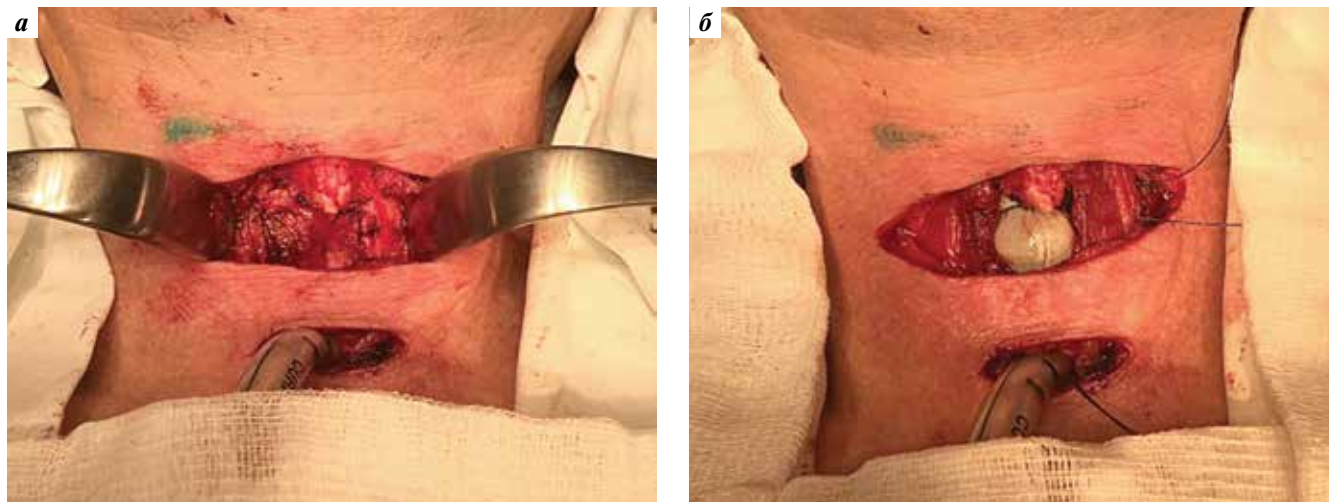


Рис. 3. Вид операционной раны: а – гортань после удаления препарата; б – кулон-обтуратор в просвете гортани
Fig. 3. Surgical wound: a – larynx after resection; б – obturator in the laryngeal lumen

Следует подчеркнуть, что объем удаляемых и включенных в препарат тканей может быть переменным и зависит от распространения опухоли. Изъятый единым блоком препарат отправляли на гистологическое исследование. Для маркировки резекционных краев использовали специальный гистологический краситель.

После удаления опухоли края слизистой оболочки оставшейся части гортани подшивали к надхрящнице оставшейся части щитовидного хряща. В сформированную таким образом ларингостому устанавливали специальный кулон-обтуратор. В серийном производстве эндопротезов гортани, используемых в качестве протектора после резекции органа, нет, поэтому эндопротез делали вручную в ходе операции. Мы предпочитаем изготавливать кулон-обтуратор из фрагмента стерильной хирургической перчатки. С этой целью обрезанный палец перчатки тампонируют по Микуличу до достижения необходимого размера, который подбирают индивидуально в соответствии с образовавшимся после операции дефектом гортани. После установки в просвет гортани кулона-обтуратора рану послойно ушивают, а кулон-обтуратор фиксируют специальными лигатурами-держалками трансцервикально через все ткани на боковой поверхности шеи (рис. 3).

Пациентам устанавливали назогастральный зонд, а после экстубации в трахеостому – трахеостомическую трубку с раздувной манжетой для предупреждения развития подкожной эмфиземы. Через 1–2 сут возможна замена трахеостомической трубки с раздувной манжетой на обычную – силиконовую или пластиковую. В зависимости от объема резекции спустя 10–14 сут через трахеотомическое отверстие из просвета гортани под поверхностной анестезией 10 % раствором лидокаина кулон-обтуратор удаляли.

После извлечения кулона-обтуратора и проведения эндоскопической оценки функции акта глотания при условии отсутствия грубых нарушений разделительной функции гортани удаляли назогастральный зонд. Декануляцию выполняли через 3 мес после операции при наличии широкого просвета гортани и свободного дыхания во время закрытия трахеотомического отверстия. В ряде случаев после декануляции трахеостома закрывалась самопроизвольно, в некоторых ситуациях требовалась дополнительная операция по замещению дефекта передней стенки трахеи.

В 1 случае возникла необходимость использования дополнительного реконструктивного материала для придания передней стенке трахеи ригидности с целью предупреждения ее флотации. Впервые для этой цели мы использовали гетероматериал, представляющий собой полиуретановый каркас с 80 % пористостью, гироидной структуры, выполненный методом послойного наложения (fused deposition modeling, FDM) 3D-печати. Для придания необходимой формы имплантат подвергали термопрессованию на оснастке и заполняли коллагеном для повышения адгезивных и регенеративных свойств.

Операция осуществлялась под эндотрахеальным наркозом с интубацией через рот и заведением манжеты интубационной трубки за область дефекта трахеи. Первым этапом формировали внутреннюю выстилку вновь формируемой стенки. С этой целью выполняли разрез кожи, окаймляющий дефект с отступом от его края на 0,5–1 см; обозначенный участок кожи мобилизовали по направлению к дефекту равномерно по окружности. Лоскут заворачивали эпидермисом внутрь просвета трахеи, его свободные края сводили и соединяли с помощью непрерывного полукисетного внутрикожного шва.



Рис. 4. Вид операционной раны: а – формирование внутренней выстилки передней стенки трахеи и ложа для погружения имплантата в область передних мышц шеи; б – установка и фиксация имплантата в мышечном ложе передних мышц шеи; в – вид шеи пациента после установки активного аспирационного дренажа и ушивания раны

Fig. 4. Surgical wound: a – formation of internal lining of the anterior tracheal wall and bed for implant installation into the anterior cervical muscles; б – implant installation and fixation in the muscle bed of the anterior cervical muscles; в – patient's neck after active aspiration drain installation and wound suturing

Далее посредством двух разрезов, начинающихся от верхнего и нижнего краев дефекта и соединяющихся в области латерального края грудинно-ключично-сосцевидной мышцы, формировали 2 треугольника с основанием у латерального края дефекта с обеих сторон, в пределах которых иссекались кожно-подкожно-платизмальные лоскуты и обнажались передние мышцы шеи.

Затем проводили мобилизацию краев кожно-подкожно-платизмальной области, оставшейся после иссечения лоскутов, в краниальном и каудальном направлениях с обнажением передних мышц шеи и приступали к формированию мышечного ложа для заранее подготовленного имплантата в области передних мышц шеи вокруг дефекта. С этой целью волокна передних мышц шеи в области края, прилежащего к дефекту, разводили и делили на равные передние и задние порции для свободного размещения имплантата.

В сформированное ложе помещали имплантат. С целью предупреждения смещения, миграции и флотации его фиксировали узловыми швами в мышечном ложе по периферии; узлы накладывали на расстоянии 1 см друг от друга. Рану послойно ушивали и устанавливали активный аспирационный дренаж (рис. 4).

К занятиям с логопедом и фониатром с целью коррекции дисфонии пациенты 2-й группы приступали после ликвидации трахеостомического отверстия. В остальном их послеоперационное наблюдение и лечение осуществлялись аналогично больным 1-й группы.

Результаты

Мы проанализировали онкологические результаты лечения пациентов обеих групп. В 1-й группе ($n = 26$) – эндоларингеальной резекции гортани CO_2 -лазером – выявлены 3 (11,53 %) рецидива, во 2-й группе ($n = 23$) – резекции гортани наружным доступом – 2 (8,69 %). Следует отметить, что у 2 из 3 пациентов 1-й группы с выявленным рецидивом

удалось выполнить повторную органосохраняющую операцию, в 1 – удаление гортани с адьювантной лучевой терапией. Больным 2-й группы, у которых развился рецидив, выполнена ларингэктомия с адьювантной лучевой терапией.

Для оценки влияния выбранного доступа на функциональные результаты с целью выполнения органосохраняющего хирургического лечения рака гортани T2N0M0 учитывались следующие критерии: длительность нахождения пациентов в стационаре, частота развития раневых осложнений в раннем послеоперационном периоде, длительность зондового питания, срок канюленосительства, наличие явлений дисфагии и их тяжесть, формирование рубцовых стенозов, степень нарушения голосовой функции. Функциональные и хирургические результаты пациентов 1-й и 2-й групп представлены в таблице.

Согласно данным, представленным в таблице, пациенты, которым выполнена резекция гортани с помощью эндоларингеального доступа, находились в стационаре в среднем на 9 сут меньше, чем пациенты, которым проведены резекции с использованием наружного доступа. У больных 1-й группы не наблюдалось осложнений со стороны раны в раннем послеоперационном периоде, также им не требовалось формировать трахеостому и устанавливать назогастральный зонд. У пациентов 2-й группы в 13,04 % случаев развились осложнения со стороны операционной раны: в 2 (8,69 %) случаях – скопление раневого отделяемого, в 1 (4,34 %) – формирование подкожной эмфиземы. Зондовое питание больных осуществляли в сроки от 10 до 14 дней, а срок канюленосительства варьировал от 3 до 6 мес, что негативно сказывалось на общих сроках реабилитации пациентов и их качестве жизни.

Явления дисфагии легкой степени в 1-й группе пациентов зафиксированы в 11,53 % случаев, во 2-й – в 43,47 %. Во 2-й группе дисфагия средней степени

Таблица 1. Функциональные и хирургические результаты пациентов 1-й и 2-й групп**Table 1.** Functional and surgical results in patients of the Groups 1 and 2

Показатель Parameter	1-я группа (n = 26) Group 1 (n = 26)	2-я группа (n = 23) Group 2 (n = 23)
Койко-дни Bed days	5–7	14–16
Раневые осложнения, абс. (%) Wound complications, abs. (%)	0	3 (13,04)
Сроки зондового питания, сут Duration of enteral nutrition, days	0	10–14
Сроки канюленосительства, мес Duration of tracheostomy tube use, months	0	3–6
Дисфагия, абс. (%): Dysphagia, abs. (%):		
легкая степень mild	3 (11,53)	10 (43,47)
средняя степень moderate	0	4 (17,39)
тяжелая степень severe	0	0
Рубцовые стенозы, абс. (%): Cicatricial stenoses, abs. (%):		
1-я степень grade 1	4 (15,38)	5 (21,73)
2-я степень grade 2	1 (3,84)	4 (17,39)
3-я степень grade 3	1 (3,84)	1 (4,34)
4-я степень grade 4	0	0
Дисфония, абс. (%): Dysphonia, abs. (%):		
1-я степень grade 1	20 (76,92)	18 (78,26)
2-я степень grade 2	6 (23,07)	5 (21,73)
3-я степень grade 3	0	0

тяжести отмечена в 17,39 % случаев. Рубцовые стенозы 1-й степени в 1-й группе выявлены у 15,38 % пациентов, во 2-й – у 21,73 %. Данная патология 2-й и 3-й степени в 1-й группе диагностирована в 3,84 и 3,84 % случаев соответственно, во 2-й – в 17,39 и 4,34 % соответственно. В среднем частота развития рубцовых стенозов гортани у пациентов 1-й группы оказалась на 20,4 % ниже, чем у пациентов 2-й группы. Явления дисфонии в обеих группах встречались во всех случаях и не продемонстрировали существенных различий, однако следует отметить, что восстановление голосовой функции в 1-й группе происходило раньше по причине отсутствия трахеостомы.

Заключение

Эндоларингеальные хирургические вмешательства при раке голосового отдела гортани T2N0M0 обладают рядом преимуществ по сравнению с резекциями гортани, выполняемыми наружным доступом. К достоинствам эндоларингеальных резекций следует отнести сокращение сроков пребывания пациента в стационаре в среднем на 9 дней, уменьшение количества осложнений со стороны операционной раны в раннем послеоперационном периоде на 13,04 %, отсутствие необходимости формирования трахеостомы и осуществления зондового питания, что, несомненно, положительно сказывается на дальнейшей реабилитации, сокращая сроки социальной адаптации пациентов.

Частота встречаемости дисфагии (в основном легкой степени) у пациентов после эндоларингеальных резекций на 49,33 % ниже, чем у пациентов после резекций гортани наружным доступом, частота развития рубцовых стенозов – на 20,06 %. При этом не выявлено существенной разницы в онкологических результатах в исследуемых группах.

Таким образом, можно сделать вывод о высоких эффективности и функциональности малоинвазивных эндоларингеальных подходов при выполнении органосохраняющих операций у пациентов с плоскоклеточным раком голосового отдела гортани T2N0M0.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 239 с.
The state of oncological care for the population of Russia in 2022. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2022. 239 p. (In Russ.).
Нижельской Д.А., Мошуров И.П., Антоненков Ю.Е. Современные эпидемиологические аспекты и медико-социальные

- факторы злокачественных новообразований гортани (обзорная статья). Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики 2023;(1):622–41.
DOI: 10.24412/2312-2935-2023-1-622-642
Nizhelskoy D.A., Moshurov I.P., Antonenkov Yu.E. Modern epidemiological aspects and medical and social factors of malignant neoplasms of the larynx (review article). Sovremennye problemy zdravookhraneniya i meditsinskoy statistiki = Modern problems of healthcare and medical statistics 2023;(1):622–41. (In Russ.).
DOI: 10.24412/2312-2935-2023-1-622-642

2. Дайхес Н.А., Виноградов В.В., Решульский С.С. и др. Функциональные и онкологические результаты эндоларингеальных лазерных резекций плоскоклеточного рака голосового отдела гортани. Опухоли головы и шеи 2022;12(3):37–43. DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-3-37-43
Daikhes N.A., Vinogradov V.V., Reshulsky S.S. et al. Functional and oncological results of endolaryngeal laser resections of squamous cell carcinoma of the vocal larynx. Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2022;12(3):37–43. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-3-37-43
3. Дайхес Н.А., Виноградов В.В., Решульский С.С. Применение лазерных технологий в современной хирургии ЛОР-органов. Голова и шея. Российский журнал 2020;8(4):38–41. DOI: 10.25792/HN.2020.8.4.38-41
Daikhes N.A., Vinogradov V.V., Reshulsky S.S. Application of laser technologies in modern surgery of ENT organs. Golova i sheya. Rossiyskiy zhurnal = Head and Neck. Russian Journal 2020;8(4):38–41. (In Russ.). DOI: 10.25792/HN.2020.8.4.38-41
4. Дайхес Н.А., Виноградов В.В., Решульский С.С. и др. Анализ поздних осложнений эндоларингеальной хирургии с использованием CO₂-лазера. Оториноларингология. Восточная Европа 2022;12:138–46.
Daikhes N.A., Vinogradov V.V., Reshulsky S.S. et al. Analysis of late complications of endolaryngeal surgery using a CO₂ laser. Otorinolaringologiya. Vostochnaya Evropa = Otorhinolaryngology. Eastern Europe 2022;12:138–46. (In Russ.).
5. Chang B.A., Lott D.G., Nagel T.H. et al. Outcomes following transoral laser microsurgery with resection of cartilage for laryngeal cancer. Ann Otol Rhinol Laryngol 2019;128(10):978–82. DOI: 10.1177/0003489419851521
6. Решульский С.С., Виноградов В.В., Дайхес Н.А., Хабазова А.М. Возможности применения синтетических материалов в реконструктивной хирургии гортани и шейного отдела трахеи. Голова и шея. Российский журнал 2020;8(S2):42.
Reshulsky S.S., Vinogradov V.V., Daikhes N.A., Khabazova A.M. Possibilities of using synthetic materials in reconstructive surgery of the larynx and cervical trachea. Golova i sheya. Rossiyskiy zhurnal = Head and Neck. Russian Journal 2020;8(S2):42. (In Russ.).

Вклад авторов

Н.А. Дайхес: редактирование статьи;

В.В. Виноградов: проведение хирургического лечения, редактирование статьи;

С.С. Решульский: проведение хирургического лечения, анализ публикаций по теме статьи, написание текста статьи;

С.М. Кочиева, А.Н. Дайхес: обзор научных публикаций по теме статьи, ведение пациентов в послеоперационном периоде на амбулаторном этапе.

Authors' contributions

N.A. Daikhes: article editing;

V.V. Vinogradov: surgical treatment, article editing;

S.S. Reshulsky: surgical treatment, analysis of publications on the topic of the article, article writing;

S.M. Kochieva, A.N. Daikhes: review of scientific publications on the topic of the article, management of patients in the postoperative period at the outpatient stage.

ORCID авторов / ORCID of authors

Н.А. Дайхес / N.A. Daikhes: <https://orcid.org/0000-0003-2674-4553>

В.В. Виноградов / V.V. Vinogradov: <https://orcid.org/0000-0002-7808-5396>

С.С. Решульский / S.S. Reshulsky: <https://orcid.org/0000-0001-8600-1343>

С.М. Кочиева / S.M. Kochieva: <https://orcid.org/0009-0006-0936-6326>

А.Н. Дайхес / A.N. Daikhes: <https://orcid.org/0009-0009-7828-7228>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен Комитетом по этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства России».

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 National Medical Research Center of Otorhinolaryngology of the Federal Medical and Biological Agency of Russia.

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

Статья поступила: 10.05.2024. **Принята к публикации:** 04.06.2024. **Опубликована онлайн:** 00.00.0000.

Article submitted: 10.05.2024. **Accepted for publication:** 04.06.2024. **Published online:** 00.00.0000.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-2-65-75>

Объективный подход в оценке качества речи у больных раком языка после гемиглоссэктомии

К.А. Ганина¹, М.А. Кропотов¹, О.А. Саприна¹, Е.В. Косова², В.Ж. Бржезовский¹, Д.И. Новохрестова³, М.Т. Исаева⁴, Е.А. Гривачев¹

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

²ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России; Россия, 125367 Москва, Ивановское шоссе, 3;

³ФГАОУ ВО «Томский государственный университет систем управления и радиоэлектроники»; Россия, 634050 Томск, пр-кт Ленина, 40;

⁴ФГБОУ ВПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Контакты: Кристина Алексеевна Ганина kristga@mail.ru

Введение. Хирургическое вмешательство является ведущим методом лечения рака языка, выполнение которого приводит к нарушению функции речи. Поскольку речь является одним из наиболее важных инструментов социального взаимодействия, ее расстройство может в значительной степени повлиять на качество жизни пациентов. На сегодняшний день не существует общепринятого объективного подхода оценки качества речи, который позволил бы проанализировать изменения речи на разных этапах терапии и помочь в выработке стратегии лечения.

Цель исследования – сравнить звукопроизношение больных раком языка после гемиглоссэктомии с реконструкцией и без нее, применяя объективный метод оценки, а именно специальное программное обеспечение.

Материалы и методы. В исследование включены 29 пациентов, которые получили хирургическое лечение в объеме гемиглоссэктомии с ипсилатеральной шейной лимфодиссекцией. Больные разделены на 2 группы: в 1-ю группу вошли 14 пациентов, которым проведена реконструкция субментальным, лучевым и щечным лоскутами, во 2-ю – 15 пациентов, которым она не выполнялась. Осуществлялась запись звукопроизношения каждого пациента до операции, не ранее чем через 10–12 дней после нее (сеанс 1-го типа) и после окончания специализированного лечения: лучевой терапии, химиолучевой терапии (сеанс 2-го типа). В случае, если адъювантная терапия не назначалась, сеанс 2-го типа проводили через 3–6 мес после операции. Затем сравнивали записи, выполненные в ходе сеансов 1-го и 2-го типов, с записями предоперационного сеанса. В ходе каждого сеанса осуществляли запись произношения 30 слогов, содержащих 3 проблемных звука: [к], [с] и [т] (по 10 слогов с каждым из исследуемых звуков). Различия данных, полученных в ходе сеансов 1-го и 2-го типов, анализировали как по всему набору слогов, так и отдельно по каждому исследуемому звуку.

Результаты. Выполнение реконструкции улучшает произношение звука [т] после гемиглоссэктомии как после операции, так и через 3–6 мес после окончания специализированного лечения ($p < 0,01$). По завершении специализированного лечения произношение звука [с] статистически значимо улучшилось в обеих группах. Однако в группе реконструкции статистически значимо сократились разбросы значений произношения этого звука до операции и после нее, полученные в 1-й и 2-й группах. В ходе оценки произношения звука [к] выявлены аналогичные данные. При сравнении качества речи пациентов при проведении сеанса 2-го типа лучшие результаты получены в 1-й группе: у больных этой группы наблюдались меньшие средние расхождения в произношении звуков по сравнению с исходной записью ($p < 0,001$), чем у больных 2-й группы.

Заключение. Резекция языка более негативно влияет на произношение зубно-альвеолярных звуков, чем свистящих или небно-зубных звуков. Фактор времени оказывает положительное воздействие на качество речи пациентов, поэтому оценку звукопроизношения у больных после гемиглоссэктомии необходимо проводить не ранее чем через 3–6 мес после окончания специализированного лечения.

Ключевые слова: рак языка, звукопроизношение, объективный подход к оценке качества речи, реконструкция языка

Для цитирования: Ганина К.А., Кропотов М.А., Саприна О.А. и др. Объективный подход в оценке качества речи у больных раком языка после гемиглоссэктомии. Опухоли головы и шеи 2024;14(2):65–75.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-2-65-75>

Objective approach in the assessment of speech quality in patients with tongue cancer after hemiglossectomy

Ch.A. Ganina¹, M.A. Kropotov¹, O.A. Saprina¹, E.V. Kosova², V.Zh. Brzhezovskiy¹, D.I. Novokhrestova³, M.T. Isaeva⁴, E.A. Grivachev¹

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

²National Medical Research Center "Treatment and Rehabilitation Center", Ministry of Health of Russia; 3 Ivankovskoe Shosse, Moscow 125367, Russia;

³Tomsk State University of Control Systems and Radioelectronics; 40 Lenina Prospekt, Tomsk 634050, Russia;

⁴Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Bld. 1, 2/1 BARRIKADNAYA St., Moscow 125993, Russia

Contacts: Christina Alekseevna Ganina kristga@mail.ru

Introduction. Surgery is the leading treatment for tongue cancer, performance which leads to impaired speech function. Because speech is one of the most important tools of social interaction, its disorder can significantly affect patients' quality of life. To date, there is no generally accepted objective approach to assessing the quality of speech that would make it possible to analyze speech changes at different stages of therapy and help in development of treatment strategy.

Aim. To compare the sound reproduction of patients with tongue cancer after hemiglossectomy with and without reconstruction using an objective assessment method, namely – a special software.

Materials and methods. The study included 29 patients who received surgical treatment in the volume of hemiglossectomy with ipsilateral cervical lymphodissection. The patients were divided into 2 groups: the Group 1 included 14 patients who underwent reconstruction with submental, radial and buccal flaps, the Group 2 – 15 patients who did not undergo it. Sound reproduction by each patient was recorded before the operation, no earlier than 10–12 days after it (session of type 1) and after the end of specialized treatment: radiation therapy, chemoradiation therapy (session of type 2). If adjuvant therapy was not prescribed, the type 2 session was performed 3–6 months after surgery. The records made during sessions of the types 1 and 2 were compared with records of preoperative session. During each session, the pronunciation of 30 syllables containing 3 problematic sounds was recorded: [k], [s] and [t] (10 syllables with each of the sounds). The differences in the data obtained during the sessions types 1 and 2 were analyzed according both the syllable set and separately for each sound studied.

Results. The reconstruction performed improves sound pronunciation [t] after hemiglossectomy both after surgery and 3–6 months after the end of specialized treatment ($p < 0.01$). After completion of specialized treatment, the pronunciation of the sound [s] significantly improved in both groups. However, in the reconstruction group, the variations in pronunciation values of this sound before the operation and after it obtained in the Groups 1 and 2 were significantly reduced. During the assessment of the pronunciation of sound [k], the similar data were obtained. When comparing the quality of speech of patients during the type 2 session, the best results were obtained in Group 1: in patients of this group, there were smaller mean differences in the sounds pronunciation as compared to the initial recording ($p < 0.001$) than in patients of Group 2.

Conclusion. Resection of the tongue most negatively affects pronunciation of the dental-alveolar sounds than the whistling or palatine-dental sounds. The time factor has a positive effect on the speech quality of patients, therefore, the assessment of sound reproduction in patients after hemiglossectomy should be performed no earlier than 3–6 months after the end of specialized treatment.

Keywords: tongue cancer, sound reproduction, objective approach in the assessment of speech quality, tongue reconstruction

For citation: Ganina Ch.A., Kropotov M.A., Saprina O.A. et al. Objective approach in the assessment of speech quality in patients with tongue cancer after hemiglossectomy. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2024;14(2):65–75. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-2-65-75>

Введение

Рак языка является наиболее часто встречаемой злокачественной опухолью полости рта, ведущим методом лечения которой служит операция [1]. Язык играет большую роль в функции речи, соответственно, хирургическое лечение негативно сказывается на звукопроизношении, приводя к снижению коммуника-

тивной функции [2] и влияя на качество жизни пациентов [10]. Мнения специалистов относительно воздействия одномоментной реконструкции на произношение звуков остаются противоречивыми из-за отсутствия данных объективного анализа речи. Это связано с тем, что определение качества речи после резекции языка проводится с помощью опросников

или логопедической оценки [4, 5]. Однако эти методы имеют ряд ограничений. Говоря об опросниках, следует учитывать, что на их результаты оказывают влияние социальный статус пациента и его требования к качеству своей жизни. Логопедическая оценка также не лишена недостатков. Так, на ее результаты влияет квалификация специалистов [8]. Наличие субъективного фактора в вышеперечисленных методах показывает, что наибольшую значимость для анализа качества речи больных раком языка имеют объективные методы. Они позволяют получить наиболее достоверные результаты и снизить до минимума влияние второстепенных факторов [8, 9].

На сегодняшний день не существует объективного стандартизированного метода оценки нарушений речи у взрослых и детей [3]. Проводятся исследования, направленные на его поиск, с использованием различных технических инструментов, в том числе компьютерных программ. В настоящей статье представлены результаты анализа качества звукопроизношения пациентов после резекции языка, выполненного с помощью программного обеспечения.

Материалы и методы

В исследование включены 29 пациентов, которым проведена гемиглоссэктомия с ипсилатеральной шейной лимфодиссекцией по поводу злокачественных новообразований языка T1–3, без распространения за среднюю линию языка. Сформированы 2 группы пациентов: в 1-ю группу вошли 14 больных (8 мужчин и 6 женщин), которым выполнена реконструкция с помощью субментального (8 (57 %) случаев) и лучевого (6 (43 %) случаев) лоскутов. В послеоперационном периоде 8 пациентам проведена лучевая терапия (ЛТ), 2 – химиолучевая терапия (ХЛТ), 3 пациентам адъювантное лечение не назначали. Во 2-ю группу вошли 15 больных (6 мужчин и 9 женщин), 11 из которых в послеоперационном периоде выполнена ЛТ, 2 – ХЛТ, 2 больных адъювантное лечение не получали. В послеоперационном периоде, не ранее чем через 10–12 дней после хирургического вмешательства, все пациенты прошли курс реабилитации, включающий занятия с логопедом. Проводилась запись звукопроизношения каждого больного до операции, не ранее чем через 10–12 дней после нее (сеанс 1-го типа) и после окончания специализированного лечения: лучевой терапии, химиолучевой терапии (сеанс 2-го типа). В случае, если адъювантная терапия не назначалась, сеанс 2-го типа выполняли через 3–6 мес после операции.

Проведено сравнение записей, выполненных в ходе сеансов 1-го и 2-го типов, с записями предоперационного сеанса. Определяли различия («расстояние») между эталонным (до операции) и текущим (речь в рамках сеансов 1-го или 2-го типов) звукопроизношением. В ходе каждого сеанса осуществлялась запись

произношения 30 слогов, содержащих 3 проблемных звука: [к], [с] и [т] (по 10 слогов с каждым). Различия данных, полученных в ходе 1-го и 2-го сеансов, анализировали как по всему набору слогов, так и отдельно по каждому исследуемому звуку. Для записи и дальнейшей оценки звукопроизношения использовали программное обеспечение Speech Quality (патент на изобретение RU 2694516C1). Запись произношения звуков у всех пациентов проводилась в одинаковых условиях: в комнате без посторонних шумов с помощью микрофона Blast BAW-150. Расстояние между ртом и микрофоном составляло 2 см.

Статистический анализ проводили с использованием программного обеспечения SPSS версии 25.0 для Windows (IBM, Армонк, США, лицензия № 5725A54). Анализируемые данные представлены в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD). Сравнение средних тенденций проводили с помощью непараметрического U-критерия Манна–Уитни и дисперсионного анализа Краскела–Уоллиса – в зависимости от числа сравниваемых групп. Сравнение дисперсий в группах осуществлялось с помощью критерия Фишера. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Мы проанализировали записи всех 29 пациентов, включенных в исследование. Получены результаты как по каждому из звуков ([к], [с], [т]), так и в целом за сеанс.

При сравнении произношения звука [т] на сеансе 1-го типа и предоперационном сеансе получены статистически значимые различия между 1-й и 2-й группами: лучшие результаты выявлены в группе с реконструкцией ввиду меньшего расхождения с дооперационным произношением звука [т] (табл. 1).

При оценке результатов сеанса 2-го типа выявлено статистически значимое улучшение произношения звука [т] в 1-й группе по сравнению со 2-й группой, где его не наблюдалось. Также в 1-й группе отмечено статистически значимое улучшение произношения этого звука от сеанса к сеансу при сравнении на разных этапах лечения ($p = 0,021$), чего не было выявлено в группе без реконструкции ($p = 0,130$). Такая динамика обусловлена выполнением реконструкции, поскольку у пациентов 2-й группы после окончания специализированного лечения не наблюдалось, улучшения произношения этого звука по сравнению с послеоперационными результатами (см. табл. 1, рис. 1).

Кроме того, в ходе анализа произношения звука [т] у пациентов исследуемых групп выявлены высокозначимые различия как по средним значениям звукопроизношения на всех этапах оценки ($p < 0,001$), так и по их дисперсиям – разбросам (только после окончания специализированного лечения) ($p < 0,001$). При этом в 1-й группе по результатам сеанса 2-го типа наблюдалось

Таблица 1. Результаты оценки произношения звука [t] у пациентов, включенных в исследование, выполненной с помощью программного обеспечения Speech Quality

Table 1. Results of pronunciation assessment of sound [t] in patients enrolled in the study performed with Speech Quality software

Период наблюдения Follow-up period	1-я группа (с реконструкцией), M + SD Group 1 (with reconstruction), M + SD	2-я группа (без реконструкции), M + SD Group 2 (without reconstruction), M + SD	p (непараметрический U-критерий Манна–Уитни) p (Mann–Whitney nonparametric U-test)	p ₁	p ₂
После операции After surgery	57,93 ± 17,47	63,96 ± 18,60	0,001	0,001	0,223
После окончания специализированного лечения After the end of specialized treatment	52,85 ± 11,10	61,39 ± 17,14	<0,001	<0,001	<0,001

Примечание. Здесь и в табл. 2–4: M – среднее значение; SD – стандартное отклонение; p₁ – статистическая значимость различий средних значений звукопроизношения между 1-й и 2-й группами; p₂ – статистическая значимость различий разбросов произношения между 1-й и 2-й группами.

Note. Here and in tables 2–4: M - mean; SD – standard deviation; p₁ – statistical significance of differences in means of sound pronunciation between Groups 1 and 2; p₂ – statistical significance of differences in pronunciation variation between the Groups 1 and 2

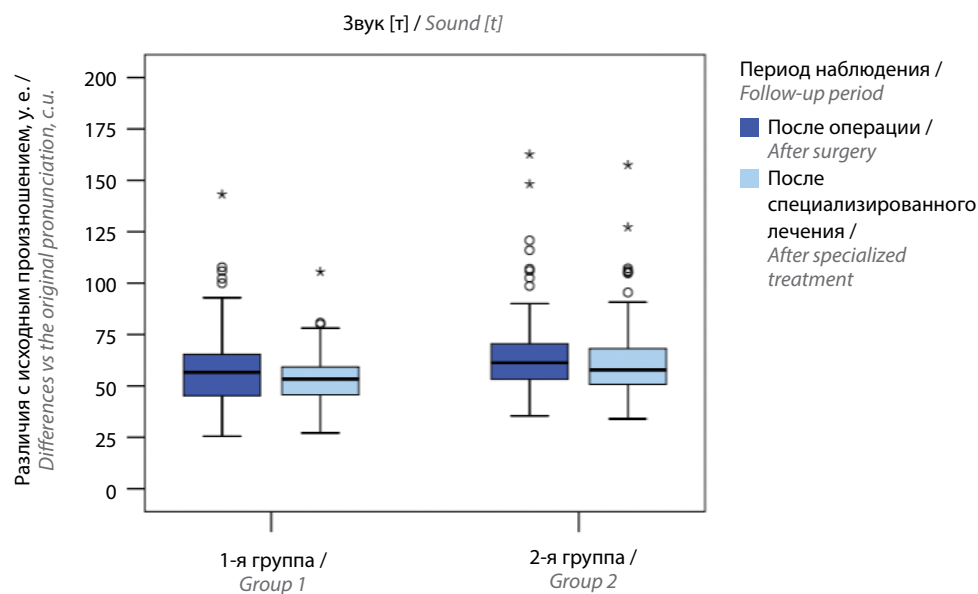


Рис. 1. Сравнение исходного произношения звука [t] и его произношения после операции и окончания специализированного лечения в группах с реконструкцией (1-я группа) и без нее (2-я группа)

Fig. 1. Comparison of initial sound pronunciation [t] and pronunciation after surgery and after the end of specialized treatment in groups with and without reconstruction (Group 1) or without it (Group 2)

значительное уменьшение показателей, что говорит о наиболее высоком реабилитационном потенциале пациентов относительно восстановления речи (см. табл. 1, рис. 1).

В ходе сравнения результатов сеансов 1-го и 2-го типов достоверных различий в произношении звука [с] не выявлено (табл. 2, рис. 2), что демонстрирует отсутствие влияния выполнения реконструкции на качество его произношения. После окончания оно ста-

тистически значимо улучшилось и в 1-й, и во 2-й группах ($p < 0,001$; $p = 0,046$ соответственно), что позволяет предположить благоприятное влияние фактора времени и логопедического воздействия после хирургического лечения на качество речи пациентов (см. табл. 2, рис. 2). При оценке разбросов значения качества звукопроизношения в ходе сеансов отмечены статистически значимые различия между группами. Лучшие результаты зафиксированы в 1-й группе, что подтверждает влияние

Таблица 2. Результаты оценки произношения звука [с] у пациентов, включенных в исследование, с помощью программного обеспечения Speech Quality

Table 2. Results of pronunciation assessment of sound [s] in patients enrolled in the study with Speech Quality software

Период наблюдения Follow-up period	1-я группа (с реконструкцией), M + SD Group 1 (with reconstruction), M + SD	2-я группа (без реконструкции), M + SD Group 2 (without reconstruction), M + SD	p (непараметрический U-критерий Манна–Уитни) p (Mann–Whitney nonparametric U-test)	P_1	P_2
После операции After surgery	67,28 ± 19,97	69,23 ± 25,60	0,695	0,695	0,001
После окончания специализированного лечения After the end of specialized treatment	60,60 ± 13,35	64,61 ± 20,28	0,286	0,286	<0,001

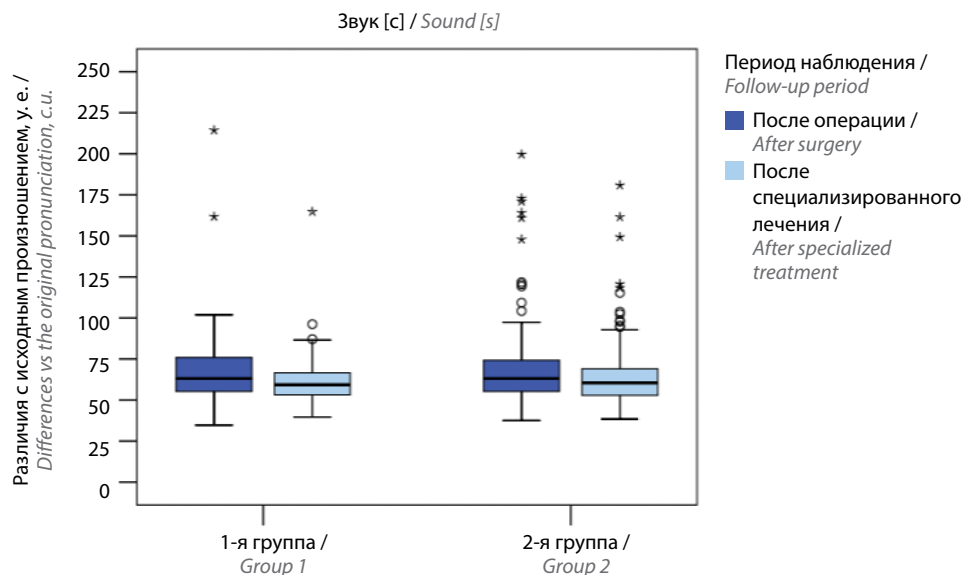


Рис. 2. Сравнение исходного произношения звука [с] и его произношения после операции и окончания специализированного лечения в группах с реконструкцией (1-я группа) и без нее (2-я группа)

Fig. 2. Comparison of initial sound pronunciation [s] and its pronunciation after surgery and after the end of specialized treatment in groups with (Group 1) and without (Group 2) reconstruction

реконструкции на звукопроизношение (см. табл. 2, рис. 2).

При сравнении качества произношения звука [к] после операции и окончания специализированного лечения статистически значимых различий между группами выявлено не было (табл. 3, рис. 3). После окончания специализированного лечения получены статистически значимые различия между группами в разбросах значений произношения этого звука (см. табл. 3, рис. 3). Эти результаты еще раз подчеркивают наиболее высокий потенциал реабилитации речи у пациентов с реконструкцией.

Результаты анализа произношения всех звуков за сеанс позволили сделать вывод, что после операции статис-

тические различия в качестве речи как по средним значениям, так и по разбросам по 3 исследуемым звукам отсутствовали. Стоит отметить, что после окончания специализированной терапии отмечены положительные изменения в обеих группах: разница в качестве звукопроизношения до операции и после нее уменьшилась как в 1-й ($p < 0,001$), так и во 2-й ($p = 0,016$) группах. Похожие результаты ранее продемонстрированы в отношении некоторых звуков, что еще раз подчеркивает положительное влияние фактора времени и проведения логопедического воздействия на звукопроизношение (табл. 4).

Однако анализ качества речи пациентов после окончания специализированного лечения показал, что лучшие результаты достигнуты в 1-й группе:

Таблица 3. Результаты оценки произношения звука [к] у пациентов, включенных в исследование, с помощью программного обеспечения Speech Quality
Table 3. Results of pronunciation assessment of sound [k] in patients enrolled in the study using Speech Quality software

Период наблюдения Follow-up period	1-я группа (с реконструкцией), M + SD Group 1 (with reconstruction), M + SD	2-я группа (без реконструкции), M + SD Group 2 (without reconstruction), M + SD	p (непараметрический U-критерий Манна–Уитни) p (Mann–Whitney nonparametric U-test)	p ₁	p ₂
После операции After surgery	62,84 ± 17,64	63,73 ± 17,26	0,539	0,539	0,397
После окончания специ- ализированного лечения After the end of specialized treatment	58,53 ± 12,82	62,52 ± 18,05	0,088	0,088	<0,001

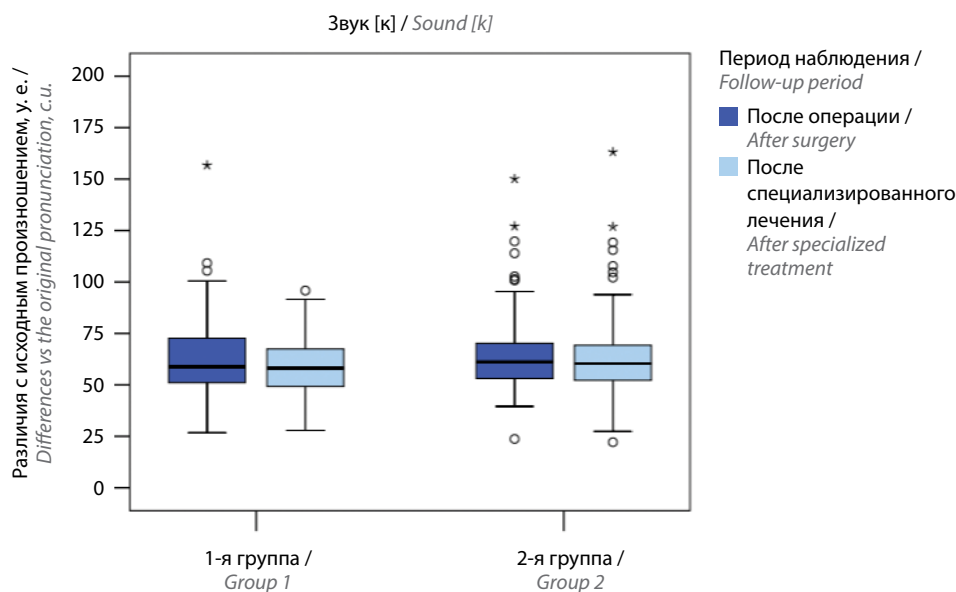


Рис. 3. Сравнение исходного произношения звука [к] и его произношения после операции и окончания специализированного лечения в 1-й и 2-й группах
Fig. 3. Comparison of the original pronunciation of the sound [k] and its pronunciation after surgery and the end of specialized treatment in groups 1 and 2

Таблица 4. Результаты оценки произношения звуков [т], [к], [с] у пациентов, включенных в исследование, в целом за сеанс с помощью программного обеспечения Speech Quality
Table 4. Results of pronunciation assessment of sounds [t], [k], [s] in patients enrolled in the study overall per session using Speech Quality software

Период наблюдения Follow-up period	1-я группа (с реконструкцией), M + SD Group 1 (with reconstruction), M + SD	2-я группа (без реконструкции), M + SD Group 2 (without reconstruction), M + SD	p ₁	p ₂
После операции After surgery	62,68 ± 18,74	65,64 ± 20,92	0,055	0,093
После окончания специализи- рованного лечения After the end of specialized treatment	57,33 ± 12,86	62,84 ± 18,55	<0,001	<0,001

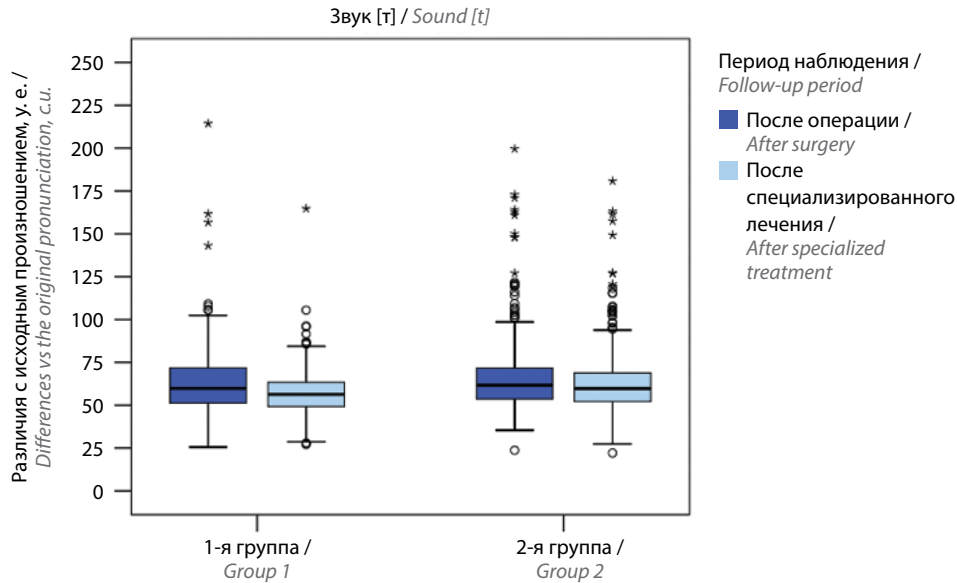


Рис. 4. Сравнение исходного произношения всех звуков и их произношения после операции и окончания специализированного лечения в 1-й и 2-й группах
Fig. 4. Comparison of initial pronunciation of all sounds and their pronunciation after surgery and after the end of specialized treatment in the and Groups 1 and 2

наблюдались меньшие значения среднего расхождения звукопроизношения с исходной записью ($p < 0,001$) и меньшие разбросы его значений, чем во 2-й группе, т. е. было меньше больных, у которых произношение

звуков сильно отличалось от исходного уровня (до операции) ($p < 0,001$) (см. табл. 4, рис. 4).

Кроме того, мы сравнили качество произношения разных звуков между собой (табл. 5). Пациенты 1-й группы

Таблица 5. Различия в звукопроизношении у пациентов 1-й и 2-й групп по сравнению с исходным звукопроизношением

Table 5. Differences in sound pronunciation in patients from Groups 1 and 2 compared to initial sound pronunciation

Группа Group	[т], M + SD [t], M + SD	[с], M + SD [s], M + SD	[к], M + SD [k], M + SD	<i>p</i> (дисперсионный анализ Краскела–Уоллиса) <i>p</i> (Kruskal–Wallis analysis of variance)	$P_{[t]-[s]}$	$P_{[t]-[k]}$	$P_{[s]-[k]}$
1-я группа (с реконструкцией): Group 1 (with reconstruction):							
после операции after surgery	57,93 ± 17,47	67,28 ± 19,97	62,84 ± 17,64	<0,001	<0,001	0,011	0,015
после специализированного лечения after specialized treatment	52,85 ± 11,10	60,60 ± 13,35	58,53 ± 12,82	<0,001	<0,001	<0,001	0,208
2-я группа (без реконструкции): Group 2 (without reconstruction):							
после операции after surgery	63,96 ± 18,60	69,23 ± 25,60	63,73 ± 17,26	0,133	0,080	0,964	0,084
после специализированного лечения after specialized treatment	61,39 ± 17,14	64,61 ± 20,28	62,52 ± 18,05	0,352	0,156	0,351	0,622

Примечание. *M* – среднее значение; *SD* – стандартное отклонение; $p_{[m]-[s]}$ – статистическая значимость различий произношения звуков [т] и [с]; $p_{[m]-[k]}$ – статистическая значимость различий произношения звуков [т] и [к]; $p_{[s]-[k]}$ – статистическая значимость различий произношения звуков [с] и [к]

Note. *M* – mean; *SD* – standard deviation; $p_{[t]-[s]}$ – statistical significance of differences in pronunciation of sounds [t] and [c]; $p_{[t]-[k]}$ – statistical significance of differences in pronunciation of sounds [t] and [k]; $p_{[s]-[k]}$ – statistical significance of differences in pronunciation of sounds [s] and [k]

намного лучше продуцируют звук [т], чем [с] и [к]: различия статистически значимы как после операции, так и после окончания специализированного лечения. Между качеством произношения звуков [с] и [к] после операции также есть достоверные различия (произношение звука [с] хуже), но на сеансе 2-го типа они исчезают, поскольку больным данной группы удалось существенно улучшить произношение звука [с].

Исходя из полученных результатов, можно сделать вывод, что выполнение реконструкции оказывает положительное влияние на произношение звука [т], тем самым улучшает качество звукопроизношения, чего не наблюдалось во 2-й группе, где различий в произношении [т], [с] и [к] не выявлено ни на одном из этапов исследования (см. табл. 5).

Таким образом, полученные данные позволяют предположить, что выполнение гемиглоссэктомии наиболее существенно влияет на произношение зубно-альвеолярных звуков, чем на произношение свистящих или небно-зубных.

Обсуждение

Одной из первых объективных методик для оценки качества речи пациентов после удаления опухолей полости рта является анализ разборчивости речи. Это важный параметр для определения результатов восстановления речи после резекции и реконструкции языка при раке полости рта. Уменьшение разборчивости речи приводит к значительному снижению коммуникативной функции и, как следствие, к ухудшению качества жизни пациентов [11].

Одной из первых работ по оценке разборчивости речи является исследование F. Stelzle и соавт. [12], в ходе которого авторы использовали программное обеспечение для объективного анализа данного показателя после хирургического лечения злокачественных новообразований полости рта. В исследование включены пациенты, у которых опухоли локализовались не только на языке, но и на альвеолярном отростке нижней челюсти и в области дна полости рта. Было выявлено, что на разборчивость речи в послеоперационном периоде влияет выполнение реконструкции после резекции языка. Авторы сообщили о том, что небольшие дефекты после резекции языка не требуют проведения реконструкции, так как у пациентов разборчивость речи лучше, чем у пациентов, которым она выполнена. Однако стоит отметить, что исследователи не сообщают об объеме резекции языка, и, соответственно, можно только предположить, какие дефекты после нее не нуждаются в реконструкции.

Некоторые авторы оценивают разборчивость речи с привлечением экспертов. Такой подход был использован в работе С. Chuanjun и соавт. [7]. Авторы сравнили разборчивость речи пациентов, которым выполнена резекция языка. Максимальным объемом резекции

являлась гемиглоссэктомия с реконструкцией или без нее. Оценка разборчивости речи выполнена у 19 пациентов не менее чем через 6 мес после операции с помощью специального теста. Больные были разделены на 2 группы: в 1-ю вошли пациенты, перенесшие реконструктивную операцию после резекции языка, во 2-ю — пациенты, которым она не проводилась. В 1-й группе реконструкция выполнялась свободными лучевыми лоскутами предплечья или регионарными лоскутами. Разборчивость речи оценивалась по группам звуков: 1-я группа — [т], [д], [н]; 2-я группа — [ш], [ж]; 3-я группа — [к], [г]. Эксперты слушали записи и выставляли оценки. Этот показатель сравнивали между группами. Среднее значение разборчивости речи пациентов, которым проводили реконструкцию, составило 77 % для 1-й группы звуков, 76,3 % — для 2-й и 84,7 % — для 3-й, во 2-й группе — 94,6; 92,1 и 95,3 % соответственно. У пациентов, которым выполнена реконструкция, четкость произношения звуков 1-й, 2-й и 3-й групп была статистически значимо выше, чем у пациентов, которым она не проводилась: $p < 0,05$; $p < 0,05$ и $p < 0,01$ соответственно.

Данное исследование, на наш взгляд, не может считаться полностью объективным. Несмотря на то, что произношение пациентами слогов было записано в одинаковых условиях, оценку записей проводили несколько специалистов. Таким образом, могли быть выявлены разные нюансы в технологическом аспекте данной диагностики. Это обстоятельство, на наш взгляд, не позволяет определить объективность оценки качества речи пациентов. Соответственно, данная методика не может полностью считаться объективным методом.

Результаты упомянутых работ еще раз подчеркивают актуальность нашего исследования. Однако выводы, сделанные авторами относительно влияния выполнения реконструкции на речь, противоречат данным, полученным в ходе нашего исследования. Мы выявили, что проведение реконструкции улучшает качество речи пациентов после резекции языка. Вероятнее всего, противоречивость данных связана с тем, что методы, используемые в работах F. Stelzle и соавт. [12] и С. Chuanjun и соавт. [7] для определения разборчивости речи больных, не являются полностью объективными. Этому есть несколько подтверждений с учетом физиологии речи. Так, в работе Д.В. Уклонской [13] сообщается, что качество звукопроизношения зависит от состояния органов артикуляции; при этом большое значение в формировании акустических характеристик звука имеют резонаторные полости (носовая, носоглоточная, ротовая и глотка), а также ограничивающие их поверхности, а именно губы, зубы, твердое и мягкое небо, стенки глотки. При этом автор приводит результаты нескольких исследований, показывающих, что нарушение функции резонаторных полостей влияет на разборчивость речевого потока даже при наличии нормальной артикуляции [14, 15].

В исследовании М. Riemann и соавт. [6] оценивалось влияние различных факторов на разборчивость речи. Данный показатель определялся на основе распознавания слов с помощью автоматической и объективной систем распознавания речи до операции и через 14–20 дней, а также через 3, 6 и 12 мес после нее. В исследовании приняли участие 25 пациентов со злокачественными новообразованиями языка. Контрольную группу составили здоровые лица ($n = 40$). Авторы получили данные о влиянии времени, прошедшего с момента лечения, на разборчивость речи. Было выявлено, что в исследуемой группе наблюдались значительные нарушения речи как до операции, так и по прошествии 12 мес, по сравнению с контрольной группой ($p \leq 0,002$). Разборчивость речи пациентов значительно снизилась через 14–20 дней после хирургического вмешательства ($p < 0,001$), но через 12 мес восстановилась до предоперационных значений ($p = 0,159$).

Аналогичные результаты получены в нашем исследовании: самые низкие показатели звукопроизношения зафиксированы через 10–12 дней после операции, а улучшение качества речи – через 3–6 мес после окончания специализированного лечения. М. Riemann и соавт. также отметили, что оценка разборчивости речи недостаточно объективна у больных, перенесших операцию по поводу плоскоклеточного рака языка, о чем ранее мы сообщали, приводя исследования о физиологических особенностях и факторах, влияющих на звукопроизношение.

В нашем исследовании наиболее статистически различимые результаты получены при оценке произношения звука [т] в группе с реконструкцией в ходе сеанса как 1-го, так и 2-го типа, что демонстрирует ее положительное влияние на качество произношения данного звука. В ходе анализа произношения звука [с] статистически значимых различий между группами не наблюдалось; отмечено улучшение звукопроизношения в группе реконструкции с течением времени. Наименьшие изменения в качестве речи мы наблюдали при оценке произношения звука [к].

Полученные нами данные подтверждаются результатами исследования Д.В. Уклонской [13], в которое вошли 69 пациентов. Больные были разделены на 2 группы в зависимости от объема резекции и отдела полости рта, включенного в блок удаляемых тканей. В каждой группе выполнялась резекция языка. Анализ качества

произношения звуков русского языка показал искажение или выпадение большинства язычных согласных: свистящих, сонорных, шипящих, задне- и среднеязычных, а также [д], [т] и их мягких вариантов. Однако наибольшие трудности были отмечены при артикуляции язычно-зубных и вибранта [р].

Объективным методам оценки произношения различных звуков посвящено также исследование J.-P. Laaksonen и соавт. [2]. В него вошли 17 пациентов, которым проведены резекция языка и его реконструкция с помощью лучевого свободного лоскута предплечья. С помощью акустического анализа оценено произношение звуков [s], [z] и [j]. Результаты оценивались через 1, 6 и 12 мес после операции. Акустические изменения наблюдались только в отношении звуков [s] и [z]. Авторы выяснили, что среднее спектральное значение произношения звуков [s], [z] уменьшилось через 1 мес после операции и увеличилось через 6 мес после нее, но не достигло предоперационного уровня к 12 мес после хирургического вмешательства. Изменений в произношении звука [j] с течением времени не выявлено. Несмотря на то, что в этом исследовании рассматривается произношение англоязычных звуков, результаты по звуку [s] можно сопоставить с результатами по звуку [с], так как они имеют одинаковый способ образования – с помощью выдувания воздушной струи по желобку языка. Также стоит отметить, что полученные J.-P. Laaksonen и соавт. данные сопоставимы с данными нашего исследования относительно произношения звука [с]: оно улучшалось от сеанса к сеансу.

Улучшение показателей звукопроизношения в группе пациентов с реконструкцией объяснимо и подтверждается результатами ряда работ с использованием логопедической оценки [16–18]. Стоит отметить, что восстановление объема языка с помощью лоскутов является одним из ключевых факторов, влияющих на звукопроизношение, поскольку, как уже было сказано ранее, оно напрямую зависит от состояния артикуляционного аппарата.

Заключение

Таким образом, применение объективного метода в оценке звукопроизношения больных раком языка является крайне перспективной темой для дальнейших исследований. С его помощью можно оценить различия разных хирургических подходов, а также объективно оценить влияние разных факторов на речь пациентов.

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

- Engel H., Huang J.J., Lin C.-Y. et al. A strategic approach for tongue reconstruction to achieve predictable and improved functional and aesthetic outcomes. *Plast Reconstr Surg* 2010;126(6):1967–77. DOI: 10.1097/PRS.0b013e3181f44742
- Laaksonen J.-P., Rieger J., Harris J., Seikaly H. A longitudinal acoustic study of the effects of the radial forearm free flap reconstruction on sibilants produced by tongue cancer patients. *Clin Ling Phon* 2010;25(4):253–64. DOI: 10.3109/02699206.2010.525681
- Baas M., Duraku L.S., Corten E.M., Mureau M.A. A systematic review on the sensory reinnervation of free flaps for tongue reconstruction: does improved sensibility imply functional benefits? *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2015;68(08):1025–35. DOI: 10.1016/j.bjps.2015.04.020
- Lam L., Samman N. Speech and swallowing following tongue cancer surgery and free flap reconstruction – a systematic review. *Oral Oncol* 2013;49(6):507–24. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2013.03.001
- Dwivedi R.C., Kazi R.A., Agrawal N. et al. Evaluation of speech outcomes following treatment of oral and oropharyngeal cancers. *Cancer Treat Rev* 2009;35(5):417–24. DOI: 10.1016/j.ctrv.2009.04.013
- Riemann M., Knipfer C., Rohde M. et al. Oral squamous cell carcinoma of the tongue: prospective and objective speech evaluation of patients undergoing surgical therapy. *Head Neck* 2015;38(7):993–1001. DOI: 10.1002/hed.23994
- Chuanjun C., Zhiyuan Z., Shaopu G. et al. Speech after partial glossectomy: a comparison between reconstruction and nonreconstruction patients. *J Oral Maxillofac Surg* 2002;60(4):404–7. DOI: 10.1053/joms.2002.31228
- Middag C. Automatische analyse van pathologische spraak. [Automatic analysis of pathological speech.] 2013. Available at: <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01566225/document>
- Balaguer M., Pommée T., Farinas J. et al. Effects of oral and oropharyngeal cancer on speech intelligibility using acoustic analysis: systematic review. *Head Neck* 2020;42(1):111–30. DOI: 10.1002/hed.25949
- Yi C.R., Jeong W.S., Oh T.S. et al. Analysis of speech and functional outcomes in tongue reconstruction after hemiglossectomy. *J Reconstr Microsurg* 2020;36(7):507–13. DOI: 10.1055/s-0040-1709493
- Borggreven P.A., Verdonck-de Leeuw I.M., Muller M.J. et al. Quality of life and functional status in patients with cancer of the oral cavity and oropharynx: pretreatment values of a prospective study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2007;264(6):651. DOI: 10.1007/s00405-007-0249-5
- Stelzle F., Maier A., Nöth E. et al. Automatic quantification of speech intelligibility in patients after treatment for oral squamous cell carcinoma. *J Oral Maxillofac Surg* 2011;69(5):1493–500. DOI: 10.1016/j.joms.2010.05.077
- Уклонская Д.В. Логопедические технологии диагностики речевых расстройств при приобретенных дефектах и деформациях челюстно-лицевой области. *Современные проблемы науки и образования* 2016;4. Доступно по: <https://s.science-education.ru/pdf/2016/4/25064.pdf>. Uklonskaya D.V. Speech therapy technologies for the diagnosis of speech disorders in acquired defects and deformations of the maxillofacial region. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* = Modern Problems of Science and Education 2016;4. (In Russ.). Available at: <https://s.science-education.ru/pdf/2016/4/25064.pdf>.
- Балацкая Л.Н., Чойнзонов Е.Л., Красавина Е.Ю. и др. Восстановление речевой функции у больных раком полости рта и ротоглотки с использованием инновационных технологий. *Вопросы онкологии* 2020;66(3):247–51. DOI: 10.37469/0507-3758-2020-66-3-247-251
Balatskaya L.N., Choinzonov E.L., Krasavina E.Y. et al. Restoration of speech function in patients with cancer of the oral cavity and oropharynx using innovative technologies. *Voprosy onkologii* = Oncology Issues 2020;66(3):247–51. (In Russ.). DOI: 10.37469/0507-3758-2020-66-3-247-251
- Кулаков А.А., Чучков В.М., Матякин Е.Г. и др. Восстановление звукообразования и речи у онкологических больных с дефектами верхней челюсти. *Опухоли головы и шеи* 2012;1:55–9.
Kulakov A.A., Chuchkov V.M., Matyakin E.G. et al. Phonation and speech recovery in cancer patients with maxillary defects. *Opukholi golovy i shei* = Head and Neck Tumors 2012;1:55–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2012-0-1-55-59
- Ганина К.А., Кропотов М.А., Саприна О.А. и др. Качество жизни больных раком языка после гемиглосэктомии. *Опухоли головы и шеи* 2023;13(3):32–42. DOI: <https://orcid.org/10.17650/2222-1468-2023-13-3-32-42>
Ganina Ch.A., Kropotov M.A., Saprina O.A. et al. Quality of life of patients with tongue cancer after hemiglossectomy. *Opukholi golovy i shei* = Head and Neck Tumors 2023;13(3):32–42. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2023-13-3-32-42
- Hsiao H.T., Leu Y.S., Lin C.C. Primary closure versus radial forearm flap reconstruction after hemiglossectomy: functional assessment of swallowing and speech. *Ann Plast Surg* 2002;49(6):612–6. DOI: 10.1097/00000637-200212000-00010
- Bressmann T., Sader R., Whitehill T.L., Samman N. Consonant intelligibility and tongue motility in patients with partial glossectomy. *J Oral Maxillofac Surg* 2004;62(3):298–303. DOI: 10.1016/j.joms.2003.04.017

Вклад авторов

К.А. Ганина, Е.В. Косова, Д.И. Новохрестова: написание текста статьи, обзор публикаций по теме статьи;
М.А. Кропотов, О.А. Саприна: научное редактирование, научное консультирование;
В.Ж. Бржезевский, Е.А. Гривачев, М.Т. Исаева: обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

Ch.A. Ganina, E.V. Kosova, D.I. Novokhrestova: article writing, review of publications on the topic of the article;
M.A. Kropotov, O.A. Saprina: scientific editing, scientific consulting;
V.Zh. Brzhezovskiy, O.V. Gerasimov, E.A. Grivachev, M.T. Isaeva: review of publications on the topic of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

К.А. Ганина / Ch.A. Ganina: <https://orcid.org/0000-0003-4944-2507>

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

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

М.Т. Исаева / M.T. Isaeva: <https://orcid.org/0009-0009-7906-881X>

Е.А. Гривачев / E.A. Grivachev: <https://orcid.org/0000-0001-8823-0174>

Д.И. Новохрестова / D.I. Novokhrestova: <https://orcid.org/0000-0002-4931-1681>

В.Ж. Бржезовский / V.Zh. Brzhezovskiy: <https://orcid.org/0000-0002-6778-8280>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Conflict of interest. The authors declare that there are no possible conflicts of interest.

Финансирование. Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

Funding. The article was prepared without sponsorship.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

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

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

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

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

Статья поступила: 18.06.2024. **Принята к публикации:** 10.07.2024. **Опубликована онлайн:** 00.00.0000.

Article submitted: 18.06.2024. **Accepted for publication:** 10.07.2024. **Published online:** 00.00.0000.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-2-76-84>

Роль вирусов папилломы человека при раке гортани и рецидивирующем респираторном папилломатозе: эпидемиологические и клинические аспекты

Д.В. Холопов¹, Л.В. Лялина^{2,3}, Э.Э. Топузов^{3,4}, Д.А. Алексеева^{3,4}

¹Центр амбулаторной онкологической помощи, СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 109»; Россия, 192283 Санкт-Петербург, ул. Олеко Дундича, 8, корп. 2, лит. А;

²ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; Россия, 197101 Санкт-Петербург, ул. Мира, 14;

³ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр-кт, 47;

⁴СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»; Россия, 197022 Санкт-Петербург, 2-я Березовая аллея, 3/5

Контакты: Дмитрий Вячеславович Холопов Xolopov.D.V@yandex.ru

За последние 10 лет число случаев рака гортани в мире увеличилось на 23 %. Заболеваемость раком гортани и связанная с ним смертность в последние годы не имеют статистически значимых тенденций к снижению. Основными факторами риска возникновения карциномы гортани являются курение табака, употребление алкоголя, инфицирование вирусами папилломы человека (ВПЧ), рецидивирующий респираторный папилломатоз и генетическая предрасположенность.

Цель работы – оценка уровня распространенности и определение роли ВПЧ в этиологии и клиническом течении рака гортани и рецидивирующего респираторного папилломатоза.

Проведен анализ доступных источников литературы, опубликованных в базах данных Medline, Pubmed и eLibrary. Для написания обзора использованы результаты 59 из 584 найденных научных исследований. Частота обнаружения ВПЧ в опухолевой ткани при раке гортани варьируется, что связано с географическим положением страны, в которой проведено исследование. Распространенность этих вирусов в опухолевой ткани варьирует от 2,7 до 62,6 %. Вирус папилломы человека 16-го генотипа чаще выявляется у женщин 31–40 лет и в основном локализуется в области голосовой щели. Вирусы папилломы человека 6-го и 11-го генотипов способствуют развитию рецидивирующего респираторного папилломатоза гортани и выявляются в 0–87,5 % случаев. Сообщается, что у пациентов с ВПЧ-положительными неоплазиями гортани наблюдается лучший ответ на лучевую терапию и более высокие показатели выживаемости по сравнению с пациентами, у которых этот вирус не выявлен. По другим сведениям, такой зависимости от ВПЧ-статуса не выявлено. В странах, где на национальном уровне внедрены программы вакцинации против ВПЧ-инфекции, зафиксировано значительное снижение заболеваемости рецидивирующим респираторным папилломатозом.

Распространенность ВПЧ при раке гортани и рецидивирующем респираторном папилломатозе варьируется. Роль этих вирусов в канцерогенезе окончательно не выяснена. Клиническое течение карциномы гортани, ассоциированной с ВПЧ-инфекцией, более благоприятное, чем не связанное с ней, однако это требует подтверждения. Важна оценка результатов внедрения программ вакцинации против ВПЧ и его влияния на уровень заболеваемости рецидивирующим респираторным папилломатозом и раком гортани.

Ключевые слова: рак гортани, вирусы папилломы человека, рецидивирующий респираторный папилломатоз, выживаемость

Для цитирования: Холопов Д.В., Лялина Л.В., Топузов Э.Э., Алексеева Д.А. Роль вирусов папилломы человека при раке гортани и рецидивирующем респираторном папилломатозе: эпидемиологические и клинические аспекты. Опухоли головы и шеи 2024;14(2):76–84.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-2-76-84>

The role of human papillomavirus in laryngeal cancer and recurrent respiratory papillomatosis: epidemiological and clinical aspects

D.V. Kholopov¹, L.V. Lyalina^{2,3}, E.E. Topuzov^{3,4}, D.A. Alekseeva^{3,4}

¹Outpatient Oncological Care Center of the City Polyclinic No. 109; Lit. A, Bld. 2, 8 Oleko Dundicha St., Saint Petersburg 192283, Russia;

²Institute Pasteur, Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-being; 14 Mira St., Saint Petersburg 197101, Russia;

³North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Health of Russia; 47 Piskarevsky Prospekt, Saint Petersburg 195067, Russia;

⁴City clinical Oncological dispensary, 3/5 2nd Berezovaya Alley, Saint Petersburg 197022, Russia

Contacts: Dmitry Vyacheslavovich Kholopov Xolopov.D.V@yandex.ru

In the recent decade, the number of laryngeal cancer cases increased worldwide by 23 %. Currently, laryngeal cancer morbidity and associated mortality do not show statistically significant trends toward a decrease. The main risk factors for laryngeal carcinoma are smoking, alcohol consumption, human papilloma virus (HPV) infection, recurrent respiratory papillomatosis, and genetic predisposition.

Aim. To evaluate the incidence and role of HPV in etiology and clinical course of laryngeal cancer and recurrent respiratory papillomatosis.

Analysis of the available literature sources published in the Medline, Pubmed, and eLibrary databases was performed. The review is based on 59 of 584 identified scientific studies. Frequency of HPV detection in laryngeal cancer tumor tissue varies and is associated with the studied country's geographical location. The incidence of these viruses in tumor tissue varies between 2.7 and 62.6 %. Genotype 16 human papilloma virus is more common in women between the ages of 31 and 40 years and is mostly located near the glottic aperture. Genotype 6 and 11 human papilloma viruses promote development of recurrent respiratory papillomatosis of the larynx and are detected in 0–87.5 % of cases. It is noted that in patients with HPV-positive neoplasms of the larynx, better response to radiation therapy and higher survival rates are observed compared to patients without the virus. In countries where national programs of vaccination against HPV infection have been implemented, a significant decrease in the incidence of recurrent respiratory papillomatosis is observed.

The incidence of HPV in laryngeal cancer and recurrent respiratory papillomatosis varies. The role of these viruses in carcinogenesis has not yet been fully understood. Clinical course of HPV-associated laryngeal carcinoma is more favorable than HPV-free laryngeal carcinoma, however, this statement requires further confirmation. Evaluation of the results of programs of vaccination against HPV and their effect on recurrent respiratory papillomatosis and laryngeal cancer morbidity is important.

Keywords: laryngeal cancer, human papillomavirus, recurrent respiratory papillomatosis, survival rate

For citation: Kholopov D.V., Lyalina L.V., Topuzov E.E., Alekseeva D.A. The role of human papillomavirus in laryngeal cancer and recurrent respiratory papillomatosis: epidemiological and clinical aspects. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2024;14(2):76–84. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-2-76-84>

Введение

В последние годы заболеваемость раком головы и шеи во всем мире увеличилась и, по прогнозам, будет продолжать расти. Чаще всего эта патология встречается в беднейших слоях населения. Особое внимание привлекает рак гортани. В последние 10 лет число случаев данной неоплазии увеличилось на 23 %, однако в странах с более высоким социально-демографическим индексом стандартизованные по возрасту показатели заболеваемости снизились [1]. В 2009–2014 гг. в РФ доля карциномы глотки и гортани в структуре всех злокачественных новообразований (ЗНО) составила 22,2 % [2].

Результаты эпидемиологических исследований показывают, что заболеваемость раком гортани и смертность от него имеют гендерные и возрастные

особенности. Так, в Китае с 1990 по 2019 г. стандартизованный по возрасту уровень заболеваемости данной патологией среди мужского населения увеличился на 1,3 (с 1,1 до 1,5 случая на 100 тыс. населения), а среди женского снизился на 0,5 % (с 0,1 до 0 случаев на 100 тыс. населения). При этом стандартизованный показатель смертности уменьшился среди мужчин и женщин на 0,9 (с 1,1 до 0,6 случая на 100 тыс. населения) и 2,2 % (с 2,8 до 1,7 на 100 тыс. населения) соответственно. Заболеваемость раком гортани и смертность в связи с ним выше у пациентов старше 50 лет (больше всего у пациентов 85–89 лет). Ожидается, что уровень заболеваемости этой патологией в Китае продолжит расти, а показатели смертности – снижаться [3]. С 1986 по 2018 г. в США доля мужчин среди заболевших раком гортани составила 80,4 %. В целом за исследуемый

период уровни заболеваемости раком гортани и связанной с ним смертности у представителей обоих полов снизились на 55 (с 5 до 2,26 случая на 100 тыс. населения) и 43 % (с 1,59 до 0,89 на 100 тыс. населения) соответственно; также отмечены уменьшение на 40 % частоты встречаемости локализованных форм данной патологии и преимущество поражение голосовой щели [4].

В РФ отмечены схожие гендерные различия и тенденции в динамике эпидемиологических показателей рака гортани. В 2022 г. в России соотношение мужчин и женщин с данным ЗНО составило примерно 10:1, при этом среди мужского населения зарегистрированы 5792 случая этой патологии (2,1 % всех ЗНО у мужчин), а среди женского – 576 (0,2 % всех ЗНО у женщин). С 2012 по 2022 г. в РФ стандартизованный показатель заболеваемости раком гортани среди мужчин снизился на 11,1 %, а среди женщин увеличился на 35,5 %: 5,39 и 0,40 случая на 100 тыс. мужского и женского населения соответственно. В 2022 г. в России средний возраст заболевших составил 64 года у мужчин и 63 года у женщин. В 2022 г. максимальный уровень заболеваемости раком гортани среди мужского населения зарегистрирован в возрастной группе 65–69 лет, среди женского – 75–79 лет (36,66 и 1,96 случая на 100 тыс. мужского и женского населения соответственно). С 2012 г. по 2022 г. в РФ число смертельных исходов среди мужского населения снизилось на 20,5 (с 4082 до 3244 случаев), а среди женского увеличилось на 15,1 % (с 252 до 290 случаев).

В 2022 г. в России показатель смертности от ЗНО гортани среди мужчин снизился на 20,4 (4,75 случая на 100 тыс. мужского населения), а среди женщин увеличился на 16,8 % (0,37 случая на 100 тыс. женского населения) [5]. С 2011 по 2020 г. в Северо-Западном федеральном округе РФ показатели заболеваемости раком гортани среди мужчин варьировали от 7,68 в 2018 г. до 12,59 в 2016 г. на 100 тыс. мужского населения, а среди женщин в отдельных областях отмечены периоды статистически значимого снижения и повышения заболеваемости. Так, в Санкт-Петербурге данные показатели уменьшились с 1,18 случая в 2011 г. до 0,44 случая в 2018 г. с повторным ростом уровня заболеваемости к 2020 г. до 0,95 случая на 100 тыс. женского населения. При этом опухолевый процесс III–IV стадии выявлен примерно в 48 % случаев. В периоды 2011–2015 гг. и 2016–2020 гг. наибольшую долю умерших от рака гортани среди населения обоего пола составили пациенты 60–69 лет. При этом наблюдались незначительное снижение показателя смертности среди мужчин (с 23,49 до 18,82 случая на 100 тыс. мужского населения) и статистически значимое его снижение среди женщин (с 1,65 до 0,75 случая на 100 тыс. женского населения) [6].

Эпидемиологические показатели могут свидетельствовать о появлении новых механизмов возникновения и распространения рака гортани, оказывающих негативное влияние на женское население.

Факторы риска развития рака гортани

В настоящее время существует множество факторов, влияющих на канцерогенез опухолей гортани, в первую очередь плоскоклеточного рака. Курение табака является наиболее значимым фактором риска возникновения карциномы гортани, особенно когда оно сочетается с употреблением алкоголя. Кроме того, Международное агентство по изучению рака (МАИР) отнесло опий к канцерогенным агентам при его курении или употреблении внутрь в различных формах. В последнее время наблюдается высокая частота заражения вирусами папилломы человека (ВПЧ) высокого канцерогенного риска как при доброкачественных, так и при злокачественных опухолях гортани, в том числе при сочетании с другими инфекциями (вирусы иммунодефицита человека и Эпштейна–Барр). Сообщается о канцерогенной роли гербицида оранжа, *Helicobacter pylori* при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, жевания орехов арека (бетеля), употребления марихуаны, нарушения диеты, недостатка витаминов, воздействия загрязнения воздуха и лучевой терапии, а также генетической предрасположенности к возникновению ЗНО [7].

По данным МАИР, к злокачественным опухолям головы и шеи, ассоциированным с ВПЧ, относят рак полости рта, миндалин, рото-, гортаноглотки и гортани [8]. В большинстве случаев папилломавирусная инфекция (ПВИ) характеризуется латентным течением, а поражение клинически проявляется в виде бородавок. Вирусы папилломы человека 6-го и 11-го генотипов обладают низким канцерогенным риском и обычно сопровождаются образованием кондилом и предраковых поражений низкой степени злокачественности, а вирусы 16-го и 18-го генотипов относятся к группе высокого канцерогенного риска, поскольку вызывают внутриэпителиальные поражения высокой степени тяжести, которые прогрессируют до ЗНО. Вирус сам по себе не вызывает рак. Для индуцирования канцерогенеза необходимо кроме воздействия триггеров, описанных выше, наличие дефицита фолиевой кислоты, воздействия ультрафиолетового излучения, иммуносупрессии или беременности [9]. В связи с этим факторами риска развития рака гортани можно считать также курение кальяна, низкий стоматологический статус, положительный ВПЧ-статус в анамнезе, 5 и более половых партнеров на протяжении жизни.

Папилломавирусная инфекция выявляется у пациентов с раком полости рта и глотки в 75,7 % случаев, у пациентов с раком гортани – в 25 % [10]. При этом существуют данные, что у курильщиков табака при карциноме гортани содержится транскрипционно более активный ВПЧ, который может выступать в качестве фактора риска или действовать синергически с другими генотипами ПВИ [11]. Агентами, провоцирующими возникновение рака гортани, также являются профес-

сиональные факторы, ларингофарингеальный рефлюкс и генетические нарушения. В последнее время в различных исследованиях сообщается о значительном снижении доли злоупотребляющих алкоголем и курильщиков среди молодого населения с ЗНО гортани, что подтверждает предположение о более высокой распространенности хромосомных аномалий, предрасполагающих к ЗНО в этой возрастной группе. Так, развитие рака гортани у детей тесно связано с генетическими синдромами, сопровождающимися нарушениями системы репарации ДНК [12].

Распространенность вирусов папилломы человека при раке гортани

Частота обнаружения ВПЧ в опухолевой ткани при раке гортани вариабельна. Некоторые специалисты объясняют это географическим положением страны, в которой проведено исследование, но не методом выявления вируса [13–14]. Общая распространенность ВПЧ при плоскоклеточном раке головы и шеи составляет около 36 %. В опухолевой ткани эти вирусы чаще выявляют в Северной и Южной Америке (40 % случаев), реже — в Азии (38,6 % случаев), Европе (32 % случаев) и других регионах планеты (30,5 % случаев). Распространенность ВПЧ значительно выше при орофарингеальной карциноме (48,5 % случаев), чем при раке полости рта (32,5 % случаев) и гортани (30,7 % случаев) [15]. При плоскоклеточной карциноме гортани ВПЧ 16-го генотипа встречается примерно в 69 % случаев, а ВПЧ 18-го — в 17 %. При плоскоклеточном раке головы и шеи другие онкогенные типы ВПЧ выявляются редко [16]. Согласно другим данным распространенность ВПЧ 16-го генотипа в опухолевой ткани при раке гортани варьирует от 2,7 до 46,9 %, при этом чаще поражается голосовая щель, реже — надгортанник и другие отделы гортани [17].

В нескольких метаанализах сообщается, что у китайских пациентов с ЗНО гортани частота инфицирования ВПЧ составляет 32 %, при этом сочетание ВПЧ 16-го и 18-го генотипов наблюдается в 30 % случаев, 6-го и 11-го — в 12 %. Отмечается, что распространенность ВПЧ у китайцев, больных раком гортани, выше, чем за пределами страны, и сохраняется на относительно высоком уровне с тенденцией к увеличению [18, 19]. По другим сведениям, при наиболее частом выявлении ВПЧ 16-го генотипа в опухолевой ткани его встречаемость в целом составляет всего около 20 % [20]. Некоторые авторы отмечают, что при невысокой распространенности ПВИ среди больных плоскоклеточным раком гортани (19,2 % случаев) выявляемость ВПЧ низкого и высокого канцерогенных рисков составляет 11,5 и 7,7 % соответственно [21]. При изучении наличия этих вирусов в опухолевой ткани пациентов Северного Китая положительный ВПЧ-статус выявлен в 62,6 % случаев, в Центральном

Китае — в 31,2 % (с наибольшей распространенностью ВПЧ 18-го генотипа) [22, 23].

Наиболее высокая встречаемость ВПЧ 16-го и 18-го генотипов отмечается у пациентов 31–40 лет (40 % случаев). У больных старше 50 лет эти генотипы выявлены в 3,3 % случаев. Вирусы папилломы человека чаще встречаются у женщин (50 % случаев), чем у мужчин (12,5 % случаев). Отмечается, что положительный ВПЧ-статус чаще наблюдается у больных раком гортани I стадии, чем у больных с заболеванием III стадии: в 40 и 17,4 % случаев соответственно [11]. Полагают, что носительство ВПЧ 16-го и 18-го генотипов определяет более обширную распространенность опухолевого процесса (надгортанник, голосовые складки, подголосовой отдел гортани, трахея, легкое и т. д.). При этом коинфицирование ВПЧ и вирусом Эпштейна–Барр не исключает возможную связь между их малигнизацией и персистенцией. Отсутствие же данных вирусов может свидетельствовать о наличии других факторов, индуцирующих канцерогенез [24].

Рецидивирующий респираторный папилломатоз и вирусы папилломы человека

Вирусы папилломы человека низкого онкогенного риска, главным образом ВПЧ 6-го и 11-го генотипов, локализующиеся в области головы и шеи, вызывают доброкачественные поражения слизистой оболочки верхних и нижних дыхательных путей, такие как инвертированные папилломы полости носа и околоносовых пазух, папилломатоз гортани, трахеи и бронхов, которые при длительном рецидивирующем течении обладают потенциалом злокачественной трансформации [25, 26]. При клинко-морфологическом обследовании пациентов с папилломатозом гортани в 50 % случаев выявляют предопухолевые изменения слизистой, в 16,7 % случаев диагностируют рак гортани I–II стадии [27]. Результаты недавних исследований показали геномное сходство между ВПЧ 6-го/11-го и 16-го генотипов в гене *E7*, что может указывать на общие механизмы их участия в вирусном канцерогенезе. При этом частота моно- или коинфекций ВПЧ 6-го и 11-го генотипов при раке гортани варьирует от 0 до 87,5 % случаев [28]. Различают ювенильный респираторный и рецидивирующий респираторный (РРП) папилломатозы взрослых. Передача ВПЧ новорожденному возможна как при родах, так и трансплацентарно, что служит причиной развития фарингеального папилломатоза. С целью снижения риска внутриутробного инфицирования ВПЧ при ведении родов через естественные родовые пути у пациенток с ВПЧ рекомендуется избегать продолжительности родов более 9 ч и безводного промежутка более 6 ч (независимо от метода родоразрешения) [29].

Особенно высокий риск инфицирования ВПЧ 6-го и 11-го генотипов как у детей, так и у взрослых,

возникает при генетической предрасположенности или первичных и вторичных иммунодефицитных состояниях. Респираторные папилломы в основном локализируются в гортани, но также могут возникнуть в трахее (17 % случаев) и легком (5 % случаев). Особенностью клинического течения заболевания у детей является его склонность к частому рецидивированию. При этом следует еще раз подчеркнуть, что респираторный папилломатоз характеризуется высоким риском злокачественной трансформации [30]. Согласно результатам исследований распространенность РРП среди детей в различных странах мира варьирует от 0,30 до 3,9 случая на 100 тыс. населения с наименьшими показателями в Южной Корее и максимальными в Южной Африке (с наибольшим уровнем заболеваемости в возрастной группе 5–9 лет). Считается, что ювенильная форма заболевания более агрессивна и склонна к частым рецидивам, при этом не менее 50 % пациентов необходимо многократное хирургическое лечение [31]. Клиническое течение РРП варьирует от спонтанного исчезновения папиллом до быстрой прогрессии заболевания, вплоть до обструкции дыхательных путей или возникновения злокачественного опухолевого процесса. Считается, что ВПЧ 11-го генотипа приводит к более агрессивному течению заболевания, чем ВПЧ 6-го генотипа, и характеризуется более высокой степенью распространенности с вовлечением нижних дыхательных путей [32].

По оценкам специалистов, заболеваемость РРП взрослых мужчин и женщин составляет около 1,8 случая на 100 тыс. населения, средний возраст установления диагноза — 37 лет. Дебют заболевания обычно совпадает с периодом инфицирования ВПЧ 6-го генотипа половым путем. Считается, что пациенты с РРП имеют значительно большее число половых партнеров в течение жизни и привычку курения [33]. В отличие от детей, когда инфицирование ВПЧ происходит вертикальным путем, у взрослых основным способом передачи этих вирусов является оральный секс. В противоположность этому в исследовании, проведенном в Иране, сообщается, что ВПЧ не был обнаружен ни в одном из образцов здоровых людей и пациентов с раком гортани. Это объясняется редкостью нетрадиционного сексуального поведения в этой стране, что значительно снижает риск инфицирования ВПЧ [34]. Тем не менее возникновение РРП вызывают и другие факторы, только присутствие вируса на слизистой оболочке не обязательно приводит к ВПЧ-ассоциированному заболеванию. Еще одним способом инфицирования ПВИ с последующим возникновением РРП является воздействие лазерного дыма с взвесью в нем ВПЧ при хирургическом лечении пациентов; однако, по некоторым данным, уровень вирусной нагрузки в дыме слишком мал, чтобы вызвать заболевание [35].

Рецидивирующий респираторный папилломатоз у взрослых характеризуется одиночными поражениями

гортани или нижних дыхательных путей. Для лечения этой формы заболевания также требуются частые инвазивные вмешательства, однако с лучшим клиническим ответом по сравнению с ювенильным РРП. Отмечается, что папилломатозные разрастания в трахее и бронхах у взрослых чаще подвергаются злокачественной трансформации. В связи с этим особое значение имеют регулярное наблюдение за пациентами и ВПЧ-диагностика для выделения групп риска возможной малигнизации опухолевого процесса [36, 37].

Влияние статуса вирусов папилломы человека на клиническое течение заболевания и выживаемость пациентов при раке гортани

В последнее время появляется все больше данных о влиянии ПВИ на клиническое течение ВПЧ-ассоциированных ЗНО. Во всем мире 5-летняя выживаемость при плоскоклеточном раке головы и шеи составляет в среднем 50 %, при этом наихудшие показатели отмечаются при опухолях гортаноглотки [1]. В ходе наблюдения в течение 76 мес за пациентами с раком гортани общая и безрецидивная выживаемость составила 66 и 50 % соответственно; на поздних стадиях заболевания данные показатели аналогично другим локализациям были ниже [38]. При этом во многих ретроспективных исследованиях отмечается, что ВПЧ-положительные неоплазии полости рта, ротоглотки и гортани лучше отвечают на лучевую терапию, чем ВПЧ-отрицательные [39]. Сообщается, что у пациентов с ЗНО гортани, ассоциированными с ПВИ, наблюдаются более высокие показатели безрецидивной и общей выживаемости. Так, указывается, что наличие ВПЧ в опухолевой ткани является благоприятным фактором для прогноза 3-летней общей выживаемости, тогда как статистически значимой разницы для 5- и 10-летней выживаемости не выявлено [40–42]. Доля пациентов с данным типом опухоли и 5-летней общей выживаемостью составляет около 60 % [43]. Эти результаты также можно связать с тем, что больные раком гортани с ВПЧ-положительным статусом моложе и у них в основном наблюдается заболевание ранних стадий по сравнению с больными с отрицательным ВПЧ-статусом, а это фактор благоприятного клинического течения опухолевого процесса [44]. По другим сведениям, выживаемость пациентов с ВПЧ-положительным раком гортани значимо не отличается от продолжительности жизни пациентов с ВПЧ-отрицательной карциномой, ассоциированной с курением или употреблением алкоголя [45, 46]. Таким образом, по мнению специалистов, обнаружение ВПЧ в опухолевой ткани гортани имеет ограниченное значение для оценки его влияния на клиническое течение заболевания. Причиной этого является то, что наличие ДНК вируса в опухолевой ткани не дает достаточных доказательств возникновения канцерогенеза, индуцированного ВПЧ, вследствие чего для определения его онкогенной

активности предлагается дополнительно исследовать биомаркеры, включая фрагменты матричной РНК, p16 и гены E6/E7 [47–49].

Вакцинация против вирусов папилломы человека как первичная профилактика рецидивирующего респираторного папилломатоза и рака гортани

В настоящее время около 110 стран ввели программы вакцинации против ВПЧ для профилактики ВПЧ-ассоциированных предраковых заболеваний и ЗНО. В подавляющем большинстве это государства с высоким уровнем экономического развития. В мире зарегистрированы 3 типа вакцин: бивалентные вакцины против ВПЧ 16-го и 18-го генотипов, квадριвалентные (против ВПЧ 6, 11, 16 и 18-го генотипов) и девятивалентные (против ВПЧ 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 и 58-го генотипов) [50]. Результаты вакцинации против поверхностного белка L1 различных генотипов ВПЧ, направленной на профилактику карциномы шейки матки, оказались положительными. Эта мера дает возможность предотвращать первичное инфицирование вирусом в течение 5 лет, а также персистирующую инфекцию и заболевания, вызванные ПВИ [51].

В 2007 г. в Австралии после внесения в национальный календарь прививок вакцины против ВПЧ началась первичная профилактика рака шейки матки. Эта программа включала вакцинацию против ВПЧ 6, 11, 16 и 18-го генотипов для женского населения возрастной группы 12–26 лет. В результате этой масштабной профилактической работы существенно уменьшилось число случаев заболеваний, ассоциированных с ВПЧ 6-го и 11-го генотипов, вследствие чего за счет устранения материнского источника ПВИ выявлено снижение уровня заболеваемости ювенильным РРП с 0,16 случая в 2012 г. до 0,022 случая на 100 тыс. населения в 2016 г. [52]. Устойчивое уменьшение числа новых случаев РРП в Австралии отражает высокую эффективность вакцинации против ВПЧ среди женщин детородного возраста. С 2017 г. в этой стране не было зарегистрировано ни одного случая ювенильного РРП [53]. Подобная тенденция наблюдалась и в США: после начала национальной программы вакцинации против ПВИ в период с 2004–2005 по 2012–2013 гг. выявлено снижение заболеваемости РРП детей с 2,0 до 0,5 случая на 100 тыс. детского населения [54].

Широкое внедрение программ вакцинации против ВПЧ в подростковом возрасте в экономически развитых странах привело к значительному снижению заболеваемости аногенитальными бородавками, предраковыми заболеваниями и раком шейки матки [55]. В результате в 2020 г. Всемирная организация

здравоохранения (ВОЗ) рекомендовала включить вакцины против ВПЧ в национальные программы иммунизации, запланировав к 2030 г. во всех странах мира 90-процентный уровень вакцинации против ВПЧ среди девочек, 70-процентный охват скринингом и 90-процентный показатель вакцинации против рака шейки матки [56]. Однако для государств с низким уровнем дохода, которые по экономическим причинам не могут себе позволить вакцинировать население против ВПЧ 6-го и 11-го генотипов, проблема РРП остается актуальной, так как для достижения поставленных целей необходимо проводить иммунизацию с помощью квадριвалентной или девятивалентной вакцины. Особенно это касается развивающихся стран Африки, расположенных к югу от Сахары, в которых это заболевание встречается наиболее часто [57].

Таким образом, из-за роста заболеваемости ВПЧ-ассоциированными неоплазиями для лечения рака головы и шеи, связанного с ПВИ, актуальными становятся разработка и использование терапевтических вакцин, предназначенных для развития клеточного иммунитета против мутировавших клеток. В настоящее время такие вакцины могут также рассматриваться как вариант деинтенсификации лечения ЗНО головы и шеи, ассоциированных с ВПЧ [58].

К 2020 г. 107 (55 %) из 194 государств – членов ВОЗ начали проводить вакцинацию против ВПЧ. Из них только в 5 (6 %) странах иммунизация составила 90 % запланированной, в 22 (21 %) государствах этот показатель оказался равен 75 % и более, в 35 (40 %) – 50 % и менее [59]. В связи с этим следует отметить, что даже при масштабной вакцинации против ВПЧ из-за длительного латентного периода между инфицированием и развитием различных ВПЧ-ассоциированных неоплазий, в том числе РРП и ЗНО гортани, эффект от иммунизации не будет замечен еще в течение 20–30 лет.

Заключение

Распространенность ВПЧ при раке гортани и РРП переменна и зависит в первую очередь от географического положения страны, в которой проводили исследование, и гендерно-возрастных особенностей пациентов. В связи с многофакторной этиологией данных заболеваний роль ПВИ в их этиопатогенезе окончательно не выяснена. Однако есть основания предполагать, что клиническое течение ВПЧ-ассоциированной карциномы гортани, как и рака ротоглотки, имеет особенности и требует дополнительного изучения. Также необходимо проанализировать результаты внедрения национальных программ вакцинации против ВПЧ и определить его влияние на уровень заболеваемости РРП, а в отдаленной перспективе, возможно, и рака гортани.

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

- Gormley M., Creaney G., Schache A. et al. Reviewing the epidemiology of head and neck cancer: definitions, trends and risk factors. *Br Dent J* 2022;233(9):780–6. DOI: 10.1038/s41415-022-5166-x
- Костин А.А., Старинский В.В., Самсонов Ю.В. и др. Анализ статистических данных о злокачественных новообразованиях, ассоциированных с вирусом папилломы человека. *Исследования и практика в медицине* 2016;3(1):66–78. DOI: 10.17709/2409-2231-2016-3-1-9
Kostin A.A., Starinsky V.V., Samsonov Yu.V. et al. Analysis of statistical data on malignant neoplasms associated with the human papillomavirus. *Issledovaniya i praktika v medicene = Research and Practice in Medicine* 2016;3(1):66–78. (In Russ.). DOI: 10.17709/2409-2231-2016-3-1-9
- Ye E., Huang J., Wang J. et al. Trend and projection of larynx cancer incidence and mortality in China from 1990 to 2044: a Bayesian age-period-cohort modeling study. *Cancer Med* 2023;12(15):16517–30. DOI: 10.1002/cam4.6239
- Divakar P., Davies L. Trends in incidence and mortality of larynx cancer in the US. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2023;149(1):34–41. DOI: 10.1001/jamaoto.2022.3636
- Злокачественные новообразования в России в 2022 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой и др. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2023. 275 с.
Malignant neoplasms in Russia in 2022 (morbidity and mortality). Ed. by Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. et al. Moscow: P. Hertsen MNIОI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2023. 275 p. (In Russ.).
- Холопов Д.В., Лялина Л.В., Хижа В.В. и др. Злокачественные новообразования, ассоциированные с папилломавирусной инфекцией, в Северо-Западном федеральном округе России: заболеваемость, смертность, вакцинопрофилактика. *Здоровье населения и среда обитания* 2022;30(8):73–81. DOI: 10.35627/2219-5238/2022-30-8-73-81
Kholopov D.V., Lyalina L.V., Khizha V.V. et al. Malignant neoplasms associated with human papillomavirus infection in the Northwestern Federal District of Russia: morbidity, mortality, vaccination. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya = Public Health and Habitat* 2022;30(8):73–81. (In Russ.). DOI: 10.35627/2219-5238/2022-30-8-73-81
- Liberale C., Soloperto D., Marchioni A. et al. Updates on larynx cancer: risk factors and oncogenesis. *Int J Mol Sci* 2023;24(16):12913. DOI: 10.3390/ijms241612913
- Wild C.P., Weiderpass E., Stewart B.W. World cancer report: cancer research for cancer prevention. International Agency for Research on Cancer, 2020;596. Available at: <https://www.iccpportal.org/system/files/resources/IARC%20World%20Cancer%20Report%202020.pdf>.
- Luria L., Cardoza-Favarato G. Human papillomavirus. *StatPearls*. 2023. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448132/>.
- Белякова Е.Н. Клинико-эпидемиологическая характеристика и факторы риска ВПЧ-ассоциированного рака головы и шеи в России: результаты выборочного исследования. *Анализ риска здоровью* 2022;1:72–80. DOI: 10.21668/health.risk/2022.1.07
Belyakova E.N. Clinical and epidemiological profile and risk factors causing hpv-associated head and neck cancer in Russia: results of a selected study. *Analiz riska zdorov'yu = Health Risk Analysis* 2022;1:72–80. (In Russ.). DOI: 10.21668/health.risk/2022.1.07.eng
- Ghosh S., Kumar S., Chaudhary R. et al. High-risk human papillomavirus infection in squamous cell carcinoma of the larynx: a study from a tertiary care center in North India. *Cureus* 2023;15(2):e34760. DOI: 10.7759/cureus.34760
- Jerome R.L., Babak S., Stéphane H. Laryngeal cancers in paediatric and young adult patients: epidemiology, biology and treatment. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2022;30(2):145–53. DOI: 10.1097/MOO.0000000000000766
- Shaikh M.H., McMillan N.A., Johnson N.W. HPV-associated head and neck cancers in the Asia Pacific: a critical literature review & meta-analysis. *Cancer Epidemiol* 2015;39(6):923–38. DOI: 10.1016/j.canep.2015.09.013
- Gama R.R., Carvalho A.L., Longatto F.A. et al. Detection of human papillomavirus in laryngeal squamous cell carcinoma: Systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope* 2016;126(4):885–93. DOI: 10.1002/lary.25738
- Liu H., Li J., Diao M. et al. Statistical analysis of human papillomavirus in a subset of upper aerodigestive tract tumors. *J Med Virol* 2013;85(10):1775–85. DOI: 10.1002/jmv.23662
- Kreimer A.R., Clifford G.M., Boyle P. et al. Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(2):467–75. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-04-0551
- Rees L., Birchall M., Bailey M. et al. A systematic review of case-control studies of human papillomavirus infection in laryngeal squamous cell carcinoma. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 2004;29(4):301–6. DOI: 10.1111/j.1365-2273.2004.00841.x
- Zhang C., Deng Z., Chen Y. et al. Is there a higher prevalence of human papillomavirus infection in Chinese laryngeal cancer patients? A systematic review and meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2016;273(2):295–303. DOI: 10.1007/s00405-014-3345-3
- Zhang C., Deng Z., Chen Y. et al. Infection rate of human papillomavirus and its association with laryngeal cancer in Chinese: a meta-analysis. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2014;94(16):1245–51.
- Li X., Gao L., Li H. et al. Human papillomavirus infection and laryngeal cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *J Infect Dis* 2013;207(3):479–88. DOI: 10.1093/infdis/jis698
- Владимирова Л.Ю., Зыкова Т.А., Рядинская Л.А. и др. Влияние вирусной инфекции на эффективность противоопухолевой терапии при раке гортани. *Злокачественные опухоли* 2018;8(3):49–56. DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3-49-56
Vladimirova L.Yu., Zykova T.A., Ryadinskaya L.A. et al. Impact of viral infection on effectiveness of antitumor treatment for laryngeal cancer. *Zlokachestvennyye opuholi = Malignant Tumours* 2018;8(3):49–56. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3-49-56
- Tong F., Geng J., Yan B. et al. Prevalence and prognostic significance of HPV in laryngeal squamous cell carcinoma in Northeast China. *Cell Physiol Biochem* 2018;49(1):206–16. DOI: 10.1159/000492858
- Yang F., Yin Y., Li P. et al. Prevalence of human papillomavirus type-18 in head and neck cancer among the Chinese population: a PRISMA-compliant meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019;98(8):e14551. DOI: 10.1097/MD.00000000000014551
- Рябова М.А., Портнов Г.В., Унанян Л.А. К вопросу о корреляции между клиническим течением гиперпластических заболеваний гортани и персистенцией вирусов HPV, EBV. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae* 2017;23(1):18–23.
Ryabova M.A., Portnov G.V., Unanyan L.A. On the correlation between the clinical course of hyperplastic diseases of the larynx and the persistence of HPV and EBV viruses. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae* 2017;23(1):18–23. (In Russ.).
- Винокурова С.В., Катаргин А.Н. Вирус папилломы человека и заболевания верхних дыхательных путей: рак головы и шеи и респираторный папилломатоз. *Голова и шея. Российский журнал* 2023;11(1):62–73. DOI: 10.25792/HN.2023.11.1.62-73
Vinokurova S.V., Katargin A.N. Human papillomavirus and upper respiratory diseases: head and neck cancer and respiratory

- papillomatosis. *Golova i sheya. Rossijskij zhurnal = Head and Neck. Russian Journal* 2023;11(1):62–73. (In Russ.). DOI: 10.25792/HN.2023.11.1.62-73
26. Murono S. Epidemiological aspects of recurrent respiratory papillomatosis. *Koutou (The Larynx Japan)* 2021;33(02):86–8. DOI: 10.5426/larynx.33.86
27. Черемисина О.В., Чойнзонев Е.Л., Панкова О.В. и др. Папилломатоз как критерий формирования группы риска по раку гортани. *Вестник оториноларингологии* 2015;80(1):39–43. DOI: 10.17116/otorino201580139-43
Cheremisina O.V., Choyznzonov E.L., Pankova O.V. et al. Papillomatosis as a criteria for the formation of the group at risk of laryngeal cancer. *Vestnik otorinolaringologii = Russian Bulletin of Otorhinolaryngology* 2015;80(1):39–43. (In Russ.). DOI: 10.17116/otorino201580139-43
28. Silva L.L.D., Teles A.M., Santos J.M.O. et al. Malignancy associated with low-risk HPV6 and HPV11: a systematic review and implications for cancer prevention. *Cancers (Basel)* 2023;15(16):4068. DOI: 10.3390/cancers15164068
29. Краснополяский В.И., Зароченцева Н.В., Микаелян А.В. и др. Роль папилломавирусной инфекции в патологии беременности и исходе для новорожденного (современные представления). *Российский вестник акушера-гинеколога* 2016;16(2):30–6. DOI: 10.17116/rosakush201616230-36
Krasnopol'skii V.I., Zarochentseva N.V., Mikaelyan A.V. et al. Role of papillomavirus infection in pregnancy pathology and outcome for the newborn: Current ideas. *Rossijskij vestnik akushera-ginekologa = Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist* 2016;16(2):30–6. (In Russ.). DOI: 10.17116/rosakush201616230-36
30. Винокурова С.В. Вирусы папилломы человека 6 и 11 типов: распространенность, патогенность и онкогенность. Вопросы практической кольпоскопии. Генитальные инфекции 2022;4:6–16. DOI: 10.46393/27826392_2022_4_6
Vinokurova S.V. Human papillomavirus types 6 and 11: prevalence, pathogenicity and oncogenicity. *Voprosy prakticheskoy kol'poskopii. Genital' nye infekcii = Issues of Practical Colposcopy. Genital Infections* 2022;4:6–16. (In Russ.). DOI: 10.46393/27826392_2022_4_6
31. Дегтярева Д.В., Поляков Д.П., Нажмуудинов И.И. и др. Распространенность и этиологическая структура рецидивирующего папилломатоза гортани у детей и взрослых: современное состояние проблемы. Оториноларингология. Восточная Европа 2022;12(4):433–8. DOI: 10.34883/PI.2022.12.4.028
Degtyareva D.V., Polyakov D.P., Nazhmudinov I.I. et al. Prevalence and etiological structure of recurrent respiratory papillomatosis in children and adults: actual data. *Otorinolaringologiya. Vostochnaya Evropa = Otorhinolaryngology. Eastern Europe* 2022;12(4):433–8. (In Russ.). DOI: 10.34883/PI.2022.12.4.028
32. Герайн В., Расторгуев Е.А., Селявко В.В. Прогностические факторы течения рецидивирующего респираторного папилломатоза. Иммунопатология, аллергология, инфектология 2005;2:80–4.
Gerain V., Rastorguev E.A., Selyavko V.V. Prognostic factors of the course of recurrent respiratory papillomatosis. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya = Immunopathology, Allergology, Infectology* 2005;2:80–4. (In Russ.).
33. Welschmeyer A., Berke G.S. An updated review of the epidemiological factors associated with recurrent respiratory papillomatosis. *Laryngoscope Investig Otolaryngol* 2021;6(2):226–33. DOI: 10.1002/lio2.521
34. Mohamadian Roshan N., Jafarian A., Ayatollahi H. et al. Correlation of laryngeal squamous cell carcinoma and infections with either HHV-8 or HPV-16/18. *Pathol Res Pract* 2014;210(4):205–9. DOI: 10.1016/j.prp.2013.12.001
35. Rivera G.A., Morell F. Laryngeal Papillomas. *StatPearls*. 2023. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562327/>.
36. Молодцова В.П., Акопов А.Л. Диагностика и лечение рецидивирующего папилломатоза трахеи, бронхов и легких у взрослых. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae* 2020;26(4):38–49. DOI: 10.33848/folior123103825-2020-26-4-38-49
Molodtsova V.P., Akopov A.P. Diagnostics and treatment of recurrent papillomatosis of trachea, bronchi and lungs in adults. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae* 2020;26(4):38–49. (In Russ.). DOI: 10.33848/folior123103825-2020-26-4-38-49
37. Hočevár-Boltežar I., Žargi M., Gale N. Clinical course of laryngeal papillomatosis. *Int Congress Series* 2003;1240:769–71. DOI: 10.1016/S0531-5131(03)00742-8
38. Đokanović D., Gajanin R., Gojković Z. et al. Clinicopathological characteristics, treatment patterns, and outcomes in patients with laryngeal cancer. *Curr Oncol* 2023;30:4289–300. DOI: 10.3390/currenconcol30040327
39. Bychkov V.A., Nikitina E.G., Ibragimova M.K. et al. Comprehensive meta-analytical summary on human papillomavirus association with head and neck cancer. *Exp Oncol* 2016;38(2):68–72.
40. Цыденова И.А., Ибрагимова М.К., Цыганов М.М. и др. ВПЧ-позитивный рак гортани: связь с эффектом лечения и прогнозом заболевания. В кн.: VII Международная конференция молодых ученых: биофизиков, биотехнологов, молекулярных биологов и вирусологов. 2020. С. 359–361.
Tsydenova I.A., Ibragimova M.K., Tsyganov M.M. et al. HPV-positive laryngeal cancer: the relationship with the effect of treatment and prognosis of the disease. In: *The VII International Conference of Young Scientists: Biophysicists, Biotechnologists, molecular Biologists and virologists*. 2020. Pp. 359–361. (In Russ.).
41. Wang H., Wei J., Wang B. et al. Role of human papillomavirus in laryngeal squamous cell carcinoma: A meta-analysis of cohort study. *Cancer Med* 2020;9(1):204–14. DOI: 10.1002/cam4.2712
42. Sahovaler A., Kim M.H., Mendez A. et al. Survival outcomes in human papillomavirus-associated nonoropharyngeal squamous cell carcinomas: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2020;146(12):1158–66. DOI: 10.1001/jamaoto.2020.3382
43. Vukelić J., Dobrila-Dintinjana R., Marijić B. et al. Clinical course of the disease and treatment outcome in patients with malignant laryngeal tumor: retrospective five-year analysis. *Acta Clin Croat* 2022;61(2):311–9. DOI: 10.20471/acc.2022.61.02
44. Baumann J.L., Cohen S., Evjen A.N. et al. Human papillomavirus in early laryngeal carcinoma. *Laryngoscope* 2009;119(8):1531–7. DOI: 10.1002/lary.20509
45. Ahmadi N., Chan M.V., Huo Y.R. et al. Laryngeal squamous cell carcinoma survival in the context of human papillomavirus: a systematic review and meta-analysis. *Cureus* 2018;10(2):e2234. DOI: 10.7759/cureus.2234
46. Hughes R.T., Beuerlein W.J., O'Neill S.S. et al. Human papillomavirus-associated squamous cell carcinoma of the larynx or hypopharynx: clinical outcomes and implications for laryngeal preservation. *Oral Oncol* 2019;98:20–7. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2019.09.008
47. Chen W.C., Chuang H.C., Lin Y.T. et al. Clinical impact of human papillomavirus in laryngeal squamous cell carcinoma: a retrospective study. *Peer J* 2017;5:e3395. DOI: 10.7717/peerj.3395
48. Onerci C.O., Sener E., Hosal S. et al. Human papillomavirus infection in patients with laryngeal carcinoma. *BMC Cancer* 2018;18:1005. DOI: 10.1186/s12885-018-4890-8
49. Dogantemur S., Ozdemir S., Uguz A. et al. Assessment of HPV 16, HPV 18, p16 expression in advanced stage laryngeal cancer patients and prognostic significance. *Braz J Otorhinolaryngol* 2020;86(3):351–7. DOI: 10.1016/j.bjorl.2019.11.005
50. World Health Organization. Global market study: HPV vaccines. 2020:6. Available at: http://www.who.int/immunization/programmes_systems/procurement/mi4a/platform/module2/HPV_Global_Market_Study_Public_Summary-Nov2020.pdf.

51. Villa L., Costa R., Petta C. et al. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. *Br J Cancer* 2006;95:1459–66. DOI: 10.1038/sj.bjc.6603469
52. Novakovic D., Cheng A.T.L., Zurynski Y. et al. A prospective study of the incidence of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis after implementation of a national HPV vaccination program. *J Infect Dis* 2018;217(2):208–12. DOI: 10.1093/infdis/jix498
53. Teutsch S.M., Nunez C.A., Morris A. et al. Australian Paediatric Surveillance Unit (APSU) annual surveillance report 2020. *Commun Dis Intell* 2021;45. DOI: 10.33321/cdi.2021.45.59
54. Meites E., Stone L., Amiling R. et al. Significant declines in juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis following human papillomavirus (HPV) vaccine introduction in the United States. *Clin Infect Dis* 2021;73(5):885–90. DOI: 10.1093/cid/ciab171
55. Ellingson M.K., Sheikha H., Nyhan K. et al. Human papillomavirus vaccine effectiveness by age at vaccination: a systematic review. *Hum Vaccin Immunother* 2023;19(2):2239085. DOI: 10.1080/21645515.2023.2239085
56. WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention. 2nd edn. World Health Organization. 2021. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240030824>.
57. Seedat R.Y., Dikkers F.G. Global epidemiology of HPV-associated recurrent respiratory papillomatosis and effect of vaccination. *Future Virol* 2022;17(5). DOI: 10.2217/fvl-2021-0278
58. Morand G.B., Cardona I., Cruz S.B.S.C. et al. Therapeutic vaccines for HPV-associated oropharyngeal and cervical cancer: the next de-intensification strategy? *Int J Mol Sci* 2022;23(15):8395. DOI: 10.3390/ijms23158395
59. Bruni L., Saura-Lázaro A., Montoliu A. et al. HPV vaccination introduction worldwide and WHO and UNICEF estimates of national HPV immunization coverage 2010–2019. *Prev Med* 2021;144:106399. DOI: 10.1016/j.ypmed.2020.106399

Вклад авторов

Д.В. Холопов: сбор данных, обзор литературы по теме статьи, написание текста статьи;

Л.В. Лялина, Э.Э. Топузов: научное редактирование;

Д.А. Алексеева: обзор литературы по теме статьи.

Authors' contributions

D.V. Kholopov: data collection, literature review on the topic of the article, writing the text of the article;

L.V. Lyalina, E.E. Topuzov: scientific editing;

D.A. Alekseeva: literature review on the topic of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Д.В. Холопов / D.V. Kholopov: <https://orcid.org/0000-0002-1268-6172>

Л.В. Лялина / L.V. Lyalina: <https://orcid.org/0000-0001-9921-3505>

Э.Э. Топузов / E.E. Topuzov: <https://orcid.org/0000-0002-1700-1128>

Д.А. Алексеева / D.A. Alekseeva: <https://orcid.org/0009-0009-4193-8357>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 19.04.2024. **Принята к публикации:** 20.05.2024. **Опубликована онлайн:** 00.00.0000.

Article submitted: 19.04.2024. **Accepted for publication:** 20.05.2024. **Published online:** 00.00.0000.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-2-85-91>

Расширенные резекции при местно-распространенном раке гортани: клинический случай

Р.И. Азизян¹, М.Т. Исаева², Д.К. Стельмах¹, С.О. Подвязников²

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

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

Контакты: Мария Тагировна Исаева mellatee@mail.ru,
Дмитрий Константинович Стельмах stelmakh@gmail.com

Гортань является жизненно и социально важным органом, выполняющим дыхательную, голосовую и защитную функции. Поэтому органосохраняющие подходы – приоритетное направление в лечении больных раком гортани. В статье показана возможность выполнения органосохраняющего хирургического лечения местно-распространенного рака гортани, описан клинический случай проведения расширенной резекции гортани, продемонстрированы варианты этапов пластического замещения дефектов. Использование представленного метода направлено на улучшение качества жизни пациентов.

Ключевые слова: местно-распространенный рак гортани, расширенная резекция гортани, ларингостома, реконструктивная операция, комбинированная пластика

Для цитирования: Азизян Р.И., Исаева М.Т., Стельмах Д.К., Подвязников С.О. Расширенные резекции при местно-распространенном раке гортани: клинический случай. Опухоли головы и шеи 2024;14(2):85–91.
DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-2-85-91>

Extended resections in locally advanced laryngeal cancer: clinical case

R.I. Azizyan¹, M.T. Isaeva², D.K. Stelmakh¹, S.O. Podvyaznikov²

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

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

Contacts: Maria Tagirovna Isaeva mellatee@mail.ru, Dmitry Konstantinovich Stelmakh stelmakh@gmail.com

The larynx is a vital and socially important organ performing respiratory, vocal, and protective functions. Therefore, organ-preserving approaches are the preferred methods in treatment of patients with laryngeal cancer.

The article presents a possibility of performing organ-preserving surgical treatment of locally advanced laryngeal cancer, describes a clinical case of extended resection of the larynx, demonstrates options for defect reconstruction stages. The goal of the presented technique is to improve patients' quality of life.

Keywords: locally advanced laryngeal cancer, extended resection of the larynx, laryngectomy stoma, reconstructive surgery, combination reconstruction

For citation: Azizyan R.I., Isaeva M.T., Stelmakh D.K., Podvyaznikov S.O. Extended resections in locally advanced laryngeal cancer: clinical case. Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2024;14(2):85–91. (In Russ.).
DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-2-85-91>

Введение

В РФ рак гортани ежегодно диагностируют у 6,5–7 тыс. человек [1]. Гортань является жизненно и социально важным органом, выполняющим дыхательную, голосовую и защитную функции. Поэтому органосохраняющие подходы – приоритетное направление в лечении больных раком гортани. Ведущим методом терапии пациентов с данной патологией на протяжении многих лет остается хирургическое вмешательство [2]. При местно-распространенном раке показано хирургическое лечение в объеме ларингэктомии [2]. Однако данный подход приводит к нарушению всех функций органа, ухудшению качества жизни и инвалидизации пациентов. Химиолучевая терапия у таких больных рассматривается в качестве органосохраняющего лечения и согласно клиническим рекомендациям уже входит в стандарт лечения. Однако при применении химиолучевой терапии в связи с различными факторами не всегда удается сохранить гортань. Примерно у 30 % пациентов развивается рецидив или наблюдается продолженный рост опухоли [3], что в дальнейшем приводит к ларингэктомии.

Мы рассматриваем возможность сохранения органа как у пациентов с впервые установленным диагнозом «рак гортани», так и с рецидивом или продолженным ростом опухоли после химиолучевого лечения путем выполнения расширенных органосохраняющих резекций гортани [4]. Единичные клинические наблюдения показывают, что использование данного метода позволяет сохранить орган.

Важными условиями при выборе вида и объема расширенных резекций являются корректная предоперационная диагностика распространенности опухолевого процесса и онкологическая адекватность выполняемого вмешательства [5, 6].

Расширенные органосохраняющие резекции гортани – это нетипичные резекции, которые сопровождаются удалением местно-распространенной опухоли с сопряженными тканями соседних анатомических областей и в ряде случаев позволяют восстановить утраченные функции органа [7].

В настоящее время вопрос об одномоментном восстановлении утраченных функций гортани после расширенных резекций не рассматривается, как, например, после выполнения типичных резекций гортани [8]. Причиной тому является недостаточное количество оставшихся анатомических структур резецированной гортани, в связи с чем формируется ларингофиссура, которую нужно закрыть, проводя последующие этапы пластического замещения.

Важным аспектом послеоперационного периода является восстановление функций гортани, которое заключается в ранней реабилитации дыхательной, голосовой и защитной функций [5]. У больных раком гортани это обеспечивается путем реконструкции

оставшихся элементов органа, формирования в нем адекватного просвета для ранней реабилитации дыхательной, голосовой и защитной функций [9–12].

В статье показана возможность выполнения органосохраняющего хирургического лечения при местно-распространенном раке гортани, описан клинический случай проведения расширенной резекции гортани.

Клинический случай

Пациент X., 56 лет, обратился в поликлинику Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина с жалобами на осиплость и дискомфорт при глотании. По данным компьютерной томографии (КТ) от октября 2021 г. определяется поражение правой голосовой складки (преимущественно в передних отделах), вероятно, с распространением инфильтрации на клетчатку преднадгортанникового пространства (рис. 1).

По данным ларингоскопии вся правая голосовая складка занята опухолевым инфильтратом с распространением на подскладочный отдел, правый гортанный желудочек, вестибулярную складку, переднюю комиссуру, левую голосовую складку и левый гортанный желудочек в передней 1/3. Инфильтрат распространяется на правую черпало-надгортанную и частично на правую глоточно-надгортанную складки. Гистологическое заключение № 38213/21 от 29.11.2021: плоскоклеточный рак, G₂. С учетом распространенности опухолевого процесса принято решение о проведении на первом этапе химиолучевого лечения с последующими оценкой его эффективности и решением вопроса о дальнейшей тактике лечения. В декабре 2021 г. начата полихимиотерапия по схеме DCF (доцетаксел в дозе 75 мг/м² + цисплатин в дозе 75 мг/м² + 5-фторурацил в дозе 1000 мг/м²/сут, 96-часовая инфузия). После 2 курсов такого лечения принято решение

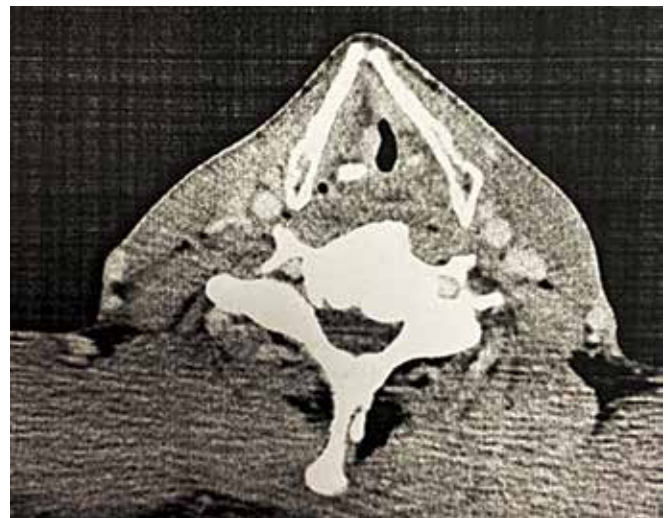


Рис. 1. Компьютерная томография головы и шеи от октября 2021 г.
Fig. 1. Computed tomography of the head and neck from October of 2021



Рис. 2. Контрольная позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией. Прогрессирование опухолевого процесса

Fig. 2. Control positron emission tomography/computed tomography. Tumor progression

о назначении дистанционной ЛТ на области первичной опухоли и регионарных лимфатических узлов, но в ходе контрольного обследования (позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с КТ) выявлено прогрессирование опухолевого процесса (рис. 2).

Пациенту предложено хирургическое лечение в объеме ларингэктомии, от которого он отказался. В связи с этим принято решение о выполнении расширенной органосохраняющей резекции гортани. В феврале 2022 г. выполнены правосторонняя гемиларингэктомия и селективная шейная лимфодиссекция справа (II–V уровни). Вид пациента после гемиларингэктомии представлен на рис. 3.



Рис. 3. Внешний вид пациента после гемиларингэктомии

Fig. 3. Patient's appearance after hemilaryngectomy

В ходе морфологического исследования операционного материала на разрезе в области изъязвления выявлен белесоватый уплотненный узел с относительно четкими границами размерами $3 \times 3 \times 2$ см. Расстояние от опухоли до ближайших краев резекции мягких тканей составило $<0,1$ см. Диагноз: плоскоклеточный ороговевающий рак гортани с признаками лечебного патоморфоза I степени по Лавниковой. Опухоль инфильтрирует в слизистый и подслизистый слои стенки гортани, прорастает в подлежащие костно-хрящевые структуры. Глубина прорастания — 2 см. Отмечаются участки, в которых, возможно, есть ангиолимфатическая инвазия. В 1 из лимфатических узлов обнаружен метастаз плоскоклеточного рака с признаками лечебного патоморфоза I степени по Лавниковой, без признаков экстранодальной инвазии в пределах исследованного материала.

В апреле 2022 г. начата послеоперационная дистанционная ЛТ на области первичной опухоли и регионарных зон. Через 6 мес после ее окончания запланирован первый этап отсроченной реконструкции ларинготрахеостомы: префабрикация лучевого аутотрансплантата реберными хрящами. К сожалению, послеоперационный период осложнился нарушением венозного оттока сосудов, питающих лоскут. Принято решение об удалении реvascularизированного аутотрансплантата. Вид пациента после удаления аутотрансплантата представлен на рис. 4.

В дальнейшем с целью отсроченной реконструкции ларинготрахеостомы проведена комбинированная пластика дефекта с использованием шейного кожно-жирового лоскута для оформления внутренней выстилки гортани (рис. 5, а–в) и дельто-пекторального лоскута для наружной выстилки (рис. 5, г). Внешний вид пациента через 7 сут и 4 мес после операции представлен на рис. 6.

С учетом особенностей волосяного покрова пациента в области шеи и пояса верхних конечностей полное



Рис. 4. Вид пациента после удаления аутотрансплантата

Fig. 4. Patient's appearance after autotransplant removal

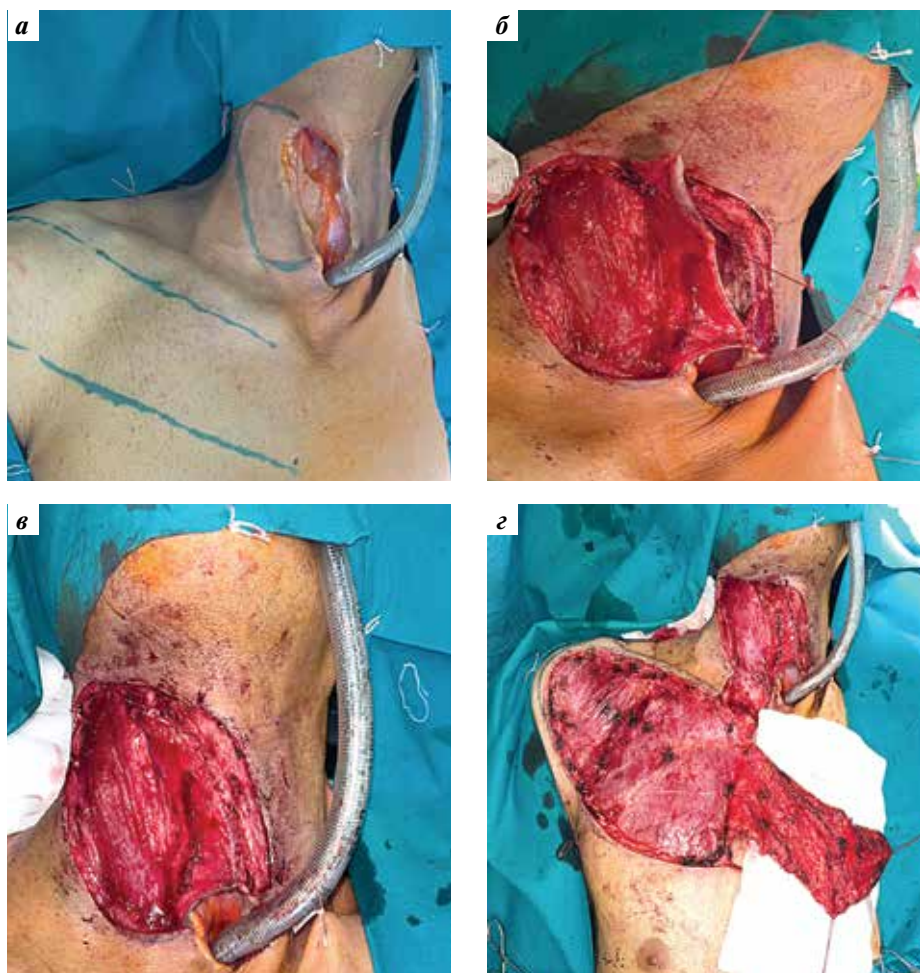


Рис. 5. Этапы пластического замещения: а – разметка границ выкраивания лоскутов; б – шейный кожно-жировой лоскут; в – оформление внутренней выстилки гортани; г – выкраенный дельто-пекторальный лоскут

Fig. 5. Stages of replacement: а – mapping of the margins of flap dissection; б – cervical fasciocutaneous flap; в – formation of the internal laryngeal lining; г – dissected deltopectoral flap



Рис. 6. Вид пациента через 7 сут (а) и 4 мес (б) после комбинированной пластики дефекта

Fig. 6. Patient's appearance 7 days (а) and 4 months (б) after combination defect reconstruction



Рис. 7. Область шеи и пояса верхних конечностей пациента после лазерной эпиляции

Fig. 7. Patient's neck and upper limbs after laser hair removal



Рис. 8. Этапы отсроченной реконструкции ларинготрахеостомы: а – мобилизация тканей; б – формирование внутренней выстилки гортани; в – фрагмент дельто-пекторального лоскута

Fig. 8. Stages of delayed laryngotracheal stoma reconstruction: а – tissue mobilization; б – formation of the internal laryngeal lining; в – fragment of the deltopectoral flap



Рис. 9. Внешний вид пациента на 3-и сутки после завершающего этапа отсроченной реконструкции ларинготрахеостомы

Fig. 9. Patient's appearance 3 days after the final stage of delayed laryngotracheal stoma reconstruction

замещение внутренней выстилки одномоментно не представлялось возможным. Больной прошел курс лазерной эпиплазии вышеупомянутых областей ларинготрахеостомы (рис. 7), после чего был госпитализирован для проведения завершающего этапа отсроченной реконструкции.

С учетом оценки кровоснабжения дельто-пекторального лоскута, а также сроков проведения завершающего этапа пластики для замещения дефекта ларинготрахеостомы были использованы ткани вышеупомянутого

лоскута (рис. 8). Вид пациента на 3-и сутки после завершения этапа отсроченной реконструкции ларинготрахеостомы представлен на рис. 9.

Заключение

Таким образом, представленный клинический случай демонстрирует возможность сохранения органа при местно-распространенном раке гортани путем выполнения расширенных органосохраняющих резекций с использованием дельто-пекторального лоскута.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадной. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2023. 248 с. The state of cancer care for the population of Russia in 2022. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2023. 248 p. (In Russ.).
2. Рак гортани. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации. 2020. Доступно по: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/rak_gortani.pdf. Laryngeal cancer. Clinical recommendations. The Ministry of Health of the Russian Federation. 2020. (In Russ.). Available at: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/rak_gortani.pdf.
3. Светицкий П.В., Волкова В.Л., Аединова И.В. и др. Функционально-щадящая операция при местно-распространенном раке гортани. Современные проблемы науки и образования 2016;3. Svetitskiy P.V., Volkova V.L., Aedinova I.V. et al. Functional-sparing surgery for locally advanced laryngeal cancer. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education 2016;3. (In Russ.).
4. Битюцкий П.Г., Трофимов Е.И. Методики функционально-щадящих операций при комбинированном лечении больных раком гортани. Медицинская консультация 1999;1:18–28. Bityutsky P.G., Trofimov E.I. Methods of functional-sparing operations in the combined treatment of patients with laryngeal cancer. Meditsinskaya konsul'tatsiya = Medical Consultation 1999;1:18–28. (In Russ.).
5. Болотина Л.В., Владимировна Л.Ю., Деньгина Н.В. и др. Практические рекомендации по лечению злокачественных опухолей головы и шеи. Злокачественные опухоли 2022;12(3s2):94–112. Bolotina L.V., Vladimirova L.Yu., Dengina N.V. et al. Practical recommendations for the treatment of malignant tumors of the head and neck. Zlokachestvennye opukholi = Malignant Tumors 2022;12(3s2):94–112. (In Russ.).
6. NCCN Guidelines. Version 2.2023 Cancer of the Glottic Larynx.
7. Фейгин Г.А., Джунушалиев К.К., Байкова Т.К. Органосохраняющая хирургия рака надгортанника при распространении его на корень языка и гортаноглотки. Новости оториноларингологии и логопатологии 2000;1:96–100. Feigin G.A., Dzhunushaliev K.K., Baykova T.K. Organ-preserving surgery of epiglottis cancer when it spreads to the root of the tongue and larynx. Novosti otorinolaringologii i logopatologii = News of Otorhinolaryngology and Speech Pathology 2000;1:96–100. (In Russ.).
8. Светицкий П.В., Волкова В.Л., Лединова И.В. Органосохраняющая операция у пациентов с местно-распространенным раком гортани. Казанский медицинский журнал 2019;100:3:511–5. DOI: 10.17816/KMJ2019-511 Svetitskiy P.V., Volkova V.L., Ledeneva I.V. Organ-preserving surgery in patients with locally advanced laryngeal cancer. Kazanskiy meditsinskij zhurnal = Kazan Medical Journal 2019;100:3:511–5. (In Russ.). DOI: 10.17816/KMJ2019-511
9. Кожанов Л.Г., Сдвижков А.М., Кожанов А.Л. и др. Клинический опыт открытых резекций гортани. Опухоли головы и шеи 2017;7(4):35–40. DOI: 10.17650/2222-1468-2017-7-4-35-40 Kozhanov L.G., Sdvizhkov A.M., Kozhanov A.L. et al. Clinical experience of open resections of the larynx. Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2017;7(4):35–40. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2017-7-4-35-40
10. Bouche J., Freche Ch., Husson Y. hemilaryngectomie avec epiglottoplastie. Ann Otol 1965;82(6):421–8. (In French).
11. Раджабова З.А.-Г., Котов М.А., Митрофанов А.С. и др. Хирургическое лечение рака гортаноглотки: обзор литературы. Опухоли головы и шеи 2019;9(2):35–42. DOI: 10.17650/2222-1468-2019-9-2-35-42 Radzhabova Z.A.-G., Kotov M.A., Mitrofanov A.S. et al. Surgical management of hypopharyngeal cancer: narrative review. Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2019;9(2):35–42. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2019-9-2-35-42
12. Реконструктивные операции при опухолях головы и шеи. Под ред. Е.Г. Матякина. М.: Вердана, 2009. 223 с. Reconstructive surgery for tumors of the head and neck. Ed. by E.G. Matyakin. Moscow: Verdana, 2009. 223 p. (In Russ.).

Вклад авторов

Р.И. Азизян, С.О. Подвызников: разработка способа хирургического вмешательства, проведение операций, научное редактирование; М.Т. Исаева: сбор и анализ клинических данных, обзор литературы по теме статьи, написание текста статьи; Д.К. Стельмах: сбор и анализ клинических данных, написание текста статьи.

Authors' contributions

R.I. Azizyan, S.O. Podvyaznikov: development of a method of surgical intervention, conducting operations, scientific editing; M.T. Isaeva: collection and analysis of clinical data, literature review on the topic of the article, article writing; D.K. Stelmakh: collection and analysis of clinical data, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Р.И. Азизян / R.I. Azizyan: <https://orcid.org/0000-0002-4046-1894>

М.Т. Исаева / M.T. Isaeva: <https://orcid.org/0009-0009-7906-881X>

Д.К. Стельмах / D.K. Stelmakh: <https://orcid.org/0000-0002-6178-2777>

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. Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

Funding. The article was prepared without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

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

Статья поступила: 10.06.2024. **Принята к публикации:** 04.07.2024. **Опубликована онлайн:** 00.00.0000.

Article submitted: 10.06.2024. **Accepted for publication:** 04.07.2024. **Published online:** 00.00.0000.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-2-92-97>

Лечение дирофиляриоза в практике отделения опухолей головы и шеи (клиническое наблюдение)

М.С. Федина^{1,2}, Ю.Ю. Горчак^{1,2}, А.В. Титова¹, Е.С. Романова², О.А. Садовникова², Д.Н. Решетов^{1,2}, М.Д. Тер-Ованесов¹

¹ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России; Россия, 127473 Москва, ул. Десятская, 20, стр. 1;

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

Контакты: Мария Станиславовна Федина Doc.fedina.m@gmail.com

В настоящее время врачам почти всех специальностей приходится сталкиваться с больными с объемными новообразованиями кожи и подкожной клетчатки, локализующимися в области головы и шеи, которые гетерогенны по своей этиологии. Важно помнить, что иногда опухоли могут быть проявлением инфекционного заболевания, в частности гельминтоза. К данной группе заболеваний относится дирофиляриоз, представляющий собой зоонозный трансмиссивный тропический гельминтоз, вызываемый круглыми червями – филяриями рода *Dirofilaria*, паразитирующими у человека преимущественно в подкожной клетчатке и лимфатической системе. В районах России с умеренным климатом у людей встречается только филяриоз типа *Dirofilaria repens*. Как правило, дирофиляриоз имитирует клиническую картину другого, непаразитарного, заболевания. В связи с недостаточной информированностью врачей об этой патологии установление диагноза затруднено, нередко это происходит только в процессе хирургического вмешательства.

В статье представлен клинический случай дирофиляриоза с поражением подкожной клетчатки спинки носа.

Ключевые слова: гельминтоз, дирофиляриоз, опухоль головы и шеи

Для цитирования: Федина М.С., Горчак Ю.Ю., Титова А.В. и др. Лечение дирофиляриоза в практике отделения опухолей головы и шеи (клиническое наблюдение). Опухоли головы и шеи 2024;14(2):92–7.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-2-92-97>

Treatment of dirofilariosis in the practice of the head and neck tumor departments (clinical observation)

M.S. Fedina^{1,2}, Yu. Yu. Gorchak^{1,2}, A.V. Titova¹, E.S. Romanova², O.A. Sadovnikova², D.N. Reshetov^{1,2}, M.D. Ter-Ovanesov¹

¹Russian University of Medicine, Ministry of Health of Russia; Bld. 1, 20 Delegatskaya St., Moscow 127473, Russia;

²Central Clinical Hospital “Russian Railways-Medicine”, JSC “Russian Railways”; 2 Budayskaya St., Moscow 129128, Russia

Contacts: Maria Stanislavovna Fedina Doc.fedina.m@gmail.com

Nowadays, doctors of almost all specializations have to deal with patients who have one or another voluminous formations of the skin and subcutaneous tissue with localization in the head and neck region, which are heterogeneous in their etiology. It's important to remember that sometimes neoplasms can turn out to be a manifestation of an infectious disease, in particular helminthosis. One of the representatives from this group of diseases is dirofilariasis, is a zoonotic transmissible tropical helminth disease caused by roundworms – filarias of the genus *Dirofilaria*, which parasitize in humans mainly in the subcutaneous tissue and lymphatic system. A single filariasis of the *Dirofilaria repens* type is found in humans in temperate regions of Russia. Generally, dirofilariosis imitates the clinical picture of some other non-parasitic disease. Because of the lack of awareness of this disease among doctors, the process of making a diagnosis is almost always difficult. Often the correct diagnosis is only made during surgical treatment.

The article presents a clinical observation of dirofilariosis with lesions subcutaneous tissue of the dorsum nose.

Keywords: helminthosis, dirofilariosis, head and neck tumor

For citation: Fedina M.S., Gorchak Yu.Yu., Titova A.V. et al. Treatment of dirofilariosis in the practice of the head and neck tumor departments (clinical observation). *Opukholi golovy i shei* = Head and Neck Tumors 2024;14(2):92–7. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-2-92-97>

Введение

В настоящее время врачам почти всех специальностей в процессе своей повседневной работы нередко приходится сталкиваться с больными с объемными образованиями кожи и подкожной клетчатки, локализующимися в области головы и шеи, которые гетерогенны и способны существенным образом различаться как по своей природе, так и по механизмам развития [1]. Они могут оказаться доброкачественными опухолями, возникающими под действием множества предрасполагающих факторов, таких как механическая или термическая травма, вирусная инфекция, эндокринные нарушения [2, 3], или быть связаны с пороками развития, обусловленными нарушениями нормального формирования I и II жаберных дуг и щелей, глоточных карманов и других отделов жаберного аппарата, а также сложным нарушением эмбриогенеза сосудистой или лимфатической системы [4].

При проведении дифференциальной диагностики не следует забывать, что иногда объемные образования кожи и подкожной клетчатки могут быть проявлением инфекционного заболевания, в частности гельминтоза. Гельминтозы – неоднородная группа распространенных паразитарных заболеваний человека. В нее входит дирофиляриоз (от лат. *diro*, *filum* – злая нить), представляющий собой зоонозный трансмиссивный тропический гельминтоз, вызываемый круглыми червями – филяриями рода *Dirofilaria*, паразитирующими у человека преимущественно в подкожной клетчатке и лимфатической системе. Это единственный филяриоз человека, встречающийся на территории России. У людей, которые являются случайными хозяевами, заболевание вызывается в основном *Dirofilaria repens* и *Dirofilaria immitis* [5–9].

По данным Всемирной организации здравоохранения, в мире насчитывается более 120 млн человек, зараженных гельминтом *Dirofilaria*. Наибольшее распространение эта патология получила в развивающихся странах с тропическим и субтропическим климатом. Однако, начиная с последнего десятилетия XX века, прослеживается отчетливая тенденция к увеличению заболеваемости этим единственным на территории России трансмиссивным зоонозным гельминтозом в зонах умеренного климата.

В статье представлено описание клинического случая дирофиляриоза с поражением подкожной клетчатки спинки носа.

Клиническое наблюдение

Пациентка Н., 46 лет, госпитализирована в отделение опухолей головы и шеи с жалобами на наличие опухолевидного образования в области спинки носа слева, которое наблюдалось в течение 14 дней. Особенности анамнеза жизни не выявлены.

Общее состояние удовлетворительное, со стороны систем органов – без особенностей. При осмотре слизистая оболочка ротовой полости чистая, розового цвета. Небные миндалины не увеличены. При непрямой ларингоскопии все элементы гортани дифференцируются. Голосовые складки ровные, голосовая щель широкая. По данным передней риноскопии, носовая перегородка располагается по средней линии. Носовые ходы свободны, носовые раковины не увеличены. Щитовидная железа не увеличена. Узловые образования не пальпируются. Лимфатические узлы шеи не увеличены. В подкожной клетчатке верхней трети спинки носа слева определяется округлое плотно-эластичное образование размерами 10 × 7 мм, ограниченно подвижное, безболезненное; кожа над ним не изменена (рис. 1).



Рис. 1. Объемное образование спинки носа

Fig. 1. Space-occupying lesion of the nasal dorsum

В ходе пункционного цитологического исследования материала, аспирированного из данного образования, обнаружено наличие капель жира.

Под местной анестезией пациентке проведено удаление образования мягких тканей спинки носа. При интра-

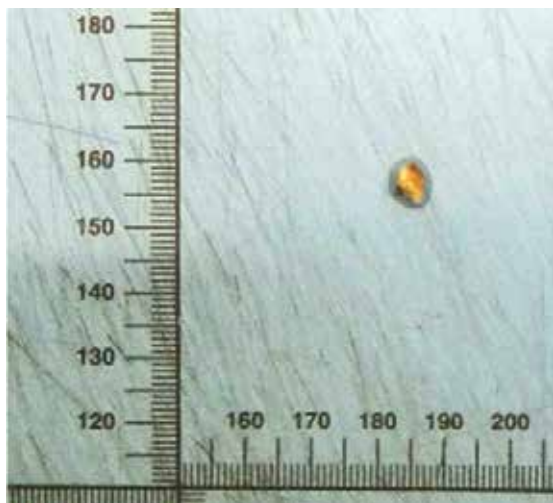


Рис. 2. Удаленное объемное образование. Операционный материал
Fig. 2. Resected space-occupying lesion. Operative material

операционной ревизии выявлено инкапсулированное нитевидное образование белого цвета длиной около 5–7 мм (рис. 2, 3). Операционный материал направлен на гистологическое исследование.

Операционная рана уха, в последующем зажила первичным натяжением. При дальнейшем обследовании признаков поражения других анатомических областей не обнаружено.

По результатам цитологического исследования операционного материала в препарате выявлены элементы, не позволяющие категорично исключить паразитарное заболевание (дирофиляриоз?). По данным гистологического исследования операционного материала — хроническое гранулематозное воспаление как реакция на паразита (филяриоз), фрагменты мягких тканей с хроническим гранулематозным воспалением, представленным макрофагально-эпителиоидноклеточной инфильтрацией (рис. 4).

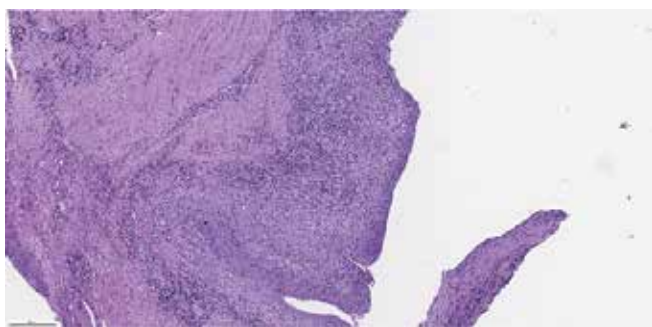


Рис. 4. Гистологическое исследование удаленного объемного новообразования. Микропрепарат. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$
Fig. 4. Histological examination of the resected space-occupying lesion. Microslide. Hematoxylin and eosin staining, $\times 400$



Рис. 3. Удаленный гельминт. Операционный материал
Fig. 3. Removed helminth. Operative material

Примерно через 1 мес после хирургического вмешательства за левой ушной раковиной пациентка обнаружила схожее образование размерами $1,0 \times 0,7$ см, которое спустя 10 дней самостоятельно регрессировало. За 14 дней до госпитализации она отметила наличие другого образования на спинке носа слева, при этом ощущалось «шевеление» внутри обоих образований. Эпидемиологический анамнез: контакты с инфекционными больными пациентка отрицает. Профессиональный анамнез: больная работает проводником в пассажирском поезде.

По результатам дополнительного исследования обнаружена *Dirofilaria spp.* Назначен курс лекарственной терапии албендазолом.

Обсуждение

Основоположником отечественного учения о гельминтозах является академик К.И. Скрябин (1878–1972), установивший, что в районах с умеренным климатом у людей встречается единственный филяриоз типа *Dirofilaria repens*, для которого человек является факультативным хозяином. Таким образом, окончательным хозяином и источником заражения является человек. Основными же носителями могут быть крупный рогатый скот, лошади и собаки, кошки и дикие плотоядные животные (волки, лисицы и др.) [10].

Дирофилярии имеют длинное нитевидное тело. Самки достигают 10 см в длину, самцы — 4 см, а их диаметр — всего 0,1–0,5 мм. Внешне паразиты напоминают длинные белые нити. Продолжительность жизни филярий в организме человека составляет от 8 до 17 лет. Половозрелые особи в теле человека обычно живут клубками.

Заражение человека происходит трансмиссивным путем — через укусы кровососущих комаров семейства

Culicidae – родов *Anopheles*, *Ochlerotatus*, *Aedes*, *Stegomyia*, *Culex*, *Culiseta* и *Coquillettidia*, в мальпигиевых сосудах которых личинки созревают до инвазионной стадии [7, 8, 11].

Дирофиляриоз отличается длительностью инкубационного периода, медленным развитием и длительным хроническим течением. Личинки гельминта поселяются в лимфатических сосудах и узлах, половых органах, полостях организма, подкожной клетчатке и глазном яблоке [11, 12].

На территории РФ выделяют 3 эпидемические зоны дирофиляриоза в зависимости от их климатогеографического расположения – низкого, умеренного и устойчивого рисков заражения. Наиболее благоприятные условия для развития возбудителя данного заболевания имеются в Центральном Черноземье России, Ростовской области, Краснодарском крае и Крыму. Также зооноз регистрируется на всей Европейской части России, в Западной Сибири и на Дальнем Востоке.

Для РФ характерно отсутствие типичной клинической картины дирофиляриоза, поскольку в организме человека не происходит созревание гельминта до половозрелой стадии и образование микрофилярий, течение болезни не осложняется развитием лимфостаза и слоновости, как в странах с тропическим климатом, что обуславливает определенные трудности в установлении диагноза. Длительное присутствие нематод в организме человека оказывает на него сенсибилизирующее действие, что может вызвать аллергические реакции. Пациенты долгое время лечатся у врачей разных специальностей, однако терапия оказывается малоэффективной [11, 13].

В человеческом организме выживаемость личинок дирофилярий очень низкая. Поэтому, являясь факультативным хозяином, он одновременно становится для них своеобразным биологическим тупиком. Длительность инкубационного периода варьирует от нескольких месяцев до нескольких лет. Наиболее характерной жалобой является мигрирующая болезненная припухлость, обнаруживаемая каждый раз на новом месте. В течение суток филярия способна перемещаться по организму человека на расстояние от 25 до 30 см, при этом наибольшая ее двигательная активность отмечается в ночное время. Иногда возможно появление фебрильной температурной реакции и неврологических болей разной степени выраженности [7, 8, 14].

Особое значение при установлении диагноза имеют сведения, полученные при выяснении эпидемиологического анамнеза. Пребывание в эндемичных районах, особенно в сезон активности комаров при наличии специфических симптомов и клинических проявлений, дает основание заподозрить инфекцию [7].

Диагностика дирофиляриоза основывается на характерных клинических проявлениях, таких как циклич-

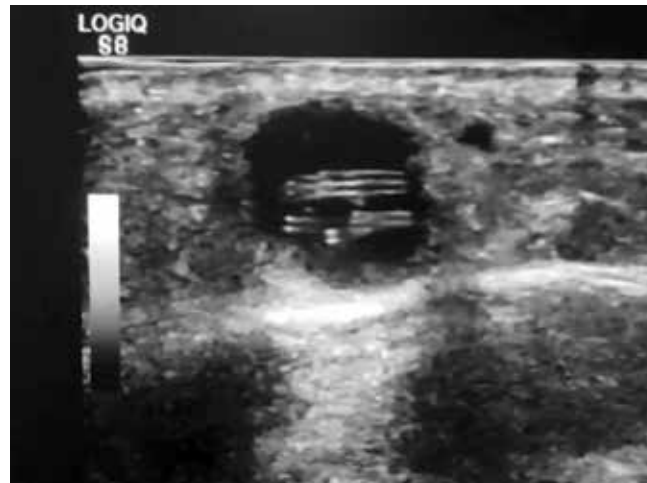


Рис. 5. Ультразвуковое исследование мягких тканей. Жидкостное образование с гельминтом внутри

Fig. 5. Ultrasound of the soft tissue. Liquid-based lesion with a helminth inside

ность симптомов, важнейшим из которых является постоянное перемещение паразита, и неэффективность противоаллергической и противовоспалительной терапии. В связи с недостаточной информированностью врачей об этом заболевании установление диагноза почти всегда затруднено. Чтобы выявить дирофиляриоз, необходимо провести анализ крови и патоморфологическое исследование срезов кожи. Для уточнения локализации гельминтов используют эндоскопическое исследование с биопсией, компьютерную томографию и ультразвуковое исследование (рис. 5) [7, 9].

Как правило, дирофиляриоз имитирует клиническую картину другого, непаразитарного, заболевания. Местные симптомы в виде уплотнения и узлового образования нередко принимают за то или иное новообразование различного характера: атерому, флегмону, фиброму, фурункул, кисту, опухоль, разнообразные гранулематозные заболевания, что обуславливает постановку неправильного диагноза [7, 15].

Нередко правильный диагноз устанавливают только в процессе хирургического вмешательства, когда становится возможной визуализация живого гельминта в случае повреждения стенки кисты, полости или гранулемы. Основным методом лечения дирофиляриоза является хирургическое удаление гельминта.

Заключение

Таким образом, при проведении дифференциальной диагностики как опухолевых, так и опухолеподобных новообразований челюстно-лицевой области, особенно при нетипичных клинических проявлениях, следует помнить о возможной паразитарной этиологии заболевания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Карапетян С.И., Губайдулина У.Я., Цегельник Л.Н. Опухоли и опухолеподобные поражения органов полости рта, челюстей, лица и шеи. 2-е изд., перераб. и доп. М.: МИА, 2004. 232 с. Karapetyan S.I., Gubaidulina U.Ya., Tsegelnik L.N. Tumors and tumor-like lesions of the organs of the oral cavity, jaws, face and neck. 2nd edn., revision and supplement. Moscow: MIA, 2004. 232 p. (In Russ.).
2. Barnes L. Surgical pathology of the head and neck. 2nd edn. N.Y.: Marsel Dekker Inc., 2001. Pp. 915–924.
3. Ламоткин И.А. Опухоли и опухолеподобные поражения кожи: атлас. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2006. 166 с. Lamotkin I.A. Tumors and tumor-like lesions of the skin: atlas. Moscow: BINOM. Laboratoriya znaniy, 2006. 166 p. (In Russ.).
4. Подвязников С.О. Неэпителиальные опухоли головы и шеи. Опухоли головы и шеи 2011;1:6–12. Podvyaznikov S.O. Nonepithelial tumors of the head and neck. Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2011;1:6–12. (In Russ.).
5. Choudhury P.D., Raja D., Sarma V. Human subcutaneous dirofilariasis: a diagnostic dilemma. Trop Parasitol 2023;13(2):118–21. DOI: 10.4103/tp.TP_117_20
6. Riebenbauer K., Weber P.B., Walochnik J. et al. Human dirofilariasis in Austria: the past, the present, the future. Parasites Vectors 2021;14:227. DOI: 10.1186/s13071-021-04696-4
7. Зумбулидзе Н.Г., Коненкова Я.С., Ласкин А.В. и др. Дирофиляриоз органа зрения: учащение случаев инвазии в областях с умеренным климатом. Офтальмологические ведомости 2019;12(4):95–100. DOI: 10.17816/OV17731 Zumbulidze N.G., Konenkova Ya.S., Laskin A.V. et al. Dirofilariasis of the visual organ: increased incidence of infestation in temperate regions. Oftal'mologicheskie vedomosti = Ophthalmological Reports 2019;12(4):95–100. (In Russ.). DOI: 10.17816/OV17731
8. Ксембаев С.С., Иванов О.А., Торгашова О.Е. и др. Подкожный филяриоз челюстно-лицевой локализации – редкое клиническое наблюдение. Казанский медицинский журнал 2018;99(5):829–32. DOI: 10.17816/KMJ2018-829 Ksembaev S.S., Ivanov O.A., Torgashova O.E. et al. Subcutaneous filariasis of maxillofacial localization – a rare clinical observation. Kazanskiy meditsinskiy zhurnal = Kazan Medical Journal 2018;99(5):829–32. (In Russ.). DOI: 10.17816/KMJ2018-829
9. Назарова Ф.Ш., Маткаримова Г.М. Гельминтозы человека и их морфо-физиологические свойства приспособления. Достижения науки и образования 2020;5(59):89–92. Nazarova F.Sh., Matkarimova G.M. Human helminthoses and their morpho-physiological properties of adaptation. Dostizheniya nauki i obrazovaniya = Achievements of Science and Education 2020;5(59):89–92. (In Russ.).
10. Скрыбин К.И. Избранные труды. М.: Агропромиздат, 1991. 448 с. Scriabin K.I. Selected works. Moscow: Agropromizdat, 1991. 448 p. (In Russ.).
11. Хурум З.Ю. Дирофиляриоз. Случай из практики. Здоровье нации в XXI веке 2020;1. DOI: 10.24412/cl-36019-2020-75-81 HURUM Z.Yu. Dirofilariasis. A case from practice. Zdorov'e natsii v XXI veke = Health of the Nation in the XXI Century 2020;1. DOI: 10.24412/cl-36019-2020-75-81
12. Камолова Ф.Ш., Зейналова П.А., Азизян Р.И. и др. Лимфопролиферативные заболевания с поражением органов головы и шеи. Опухоли головы и шеи 2022;12(2):12–24. DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-2-12-24 Kamolova F.Sh., Zeinalova P.A., Azizyan R.I. et al. Lymphoproliferative diseases with head and neck organ involvement. Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2022;12(2):12–24. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-2-12-24
13. Чибрикова Ю.А. Филяриоз – мультидисциплинарное заболевание. Бюллетень медицинских интернет-конференций 2018;8(8):348. Chibrikova Yu.A. Filariasis – a multidisciplinary disease. Byulleten' meditsinskih internet-konferency = Bulletin of Medical Internet Conferences 2018;8(8):348. (In Russ.).
14. Олифирова О.С., Смородников А.Н. Случай лечения дирофиляриоза в практике хирурга (клиническое наблюдение). Амурский медицинский журнал 2020;1(29):38–9. DOI: 10.24411/2311-5068-2020-00008 Olifirova O.S., Smorodnikov A.N. A case of treatment of dirofilariasis in the practice of a surgeon (clinical observation). Amurskiy meditsinskiy zhurnal = Amur Medical Journal 2020;1(29):38–39. (In Russ.). DOI: 10.24411/2311-5068-2020-00008
15. Нагорный С.А., Кулак М.А., Черникова М.П. Зараженность людей Российской Федерации дирофиляриозом. Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями 2021;22:380–6. DOI: 10.31016/978-5-6046256-1-3.2021.22.380-386 Nagorny S.A., Kulak M.A., Chernikova M.P. Infection of people in the Russian Federation with dirofilariasis. Teoriya i praktika bor'by s parazitarnymi boleznyami = Theory and Practice of Parasitic Disease Control 2021;22:380–6. (In Russ.). DOI: 10.31016/978-5-6046256-1-3.2021.22.380-386

Вклад авторов

М.С. Федина, Ю.Ю. Горчак: обзор публикаций по теме статьи;

А.В. Титова, О.А. Садовникова: написание текста статьи;

Е.С. Романова: редактирование;

Д.Н. Решетов: получение данных для анализа;

М.Д. Тер-Ованесов: анализ полученных данных.

Authors' contributions

M.S. Fedina, Yu.Yu. Gorchak: review of publications on the topic of the article;

A.V. Titova, O.A. Sadovnikova: article writing;

E.S. Romanova: editing;

D.N. Reshetov: obtaining data for analysis;

M.D. Ter-Ovanesov: analysis of the data obtained.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.С. Федина / M.S. Fedina: <https://orcid.org/0000-0003-4477-1176>

Ю.Ю. Горчак / Yu.Yu. Gorchak: <https://orcid.org/0000-0002-4818-0093>

А.В. Титова / A.V. Titova: <https://orcid.org/0009-0000-4983-5365>

Е.С. Романова / E.S. Romanova: <https://orcid.org/0000-0002-2288-0470>

О.А. Садовникова / O.A. Sadovnikova: <https://orcid.org/0000-0002-5461-7773>

Д.Н. Решетов / D.N. Reshetov: <https://orcid.org/0000-0002-9072-0655>

М.Д. Тер-Ованесов / M.D. Ter-Ovanesov: <https://orcid.org/0000-0002-0042-1150>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

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

Статья поступила: 11.06.2024. Принята к публикации: 10.07.2024. Опубликовано онлайн: 00.00.0000.

Article submitted: 11.06.2024. Accepted for publication: 10.07.2024. Published online: 00.00.0000.

Наблюдение и лечение больных прогрессирующим метастатическим дифференцированным раком щитовидной железы после установления радиоодрефрактерности

Е.В. Бородавина¹, С.И. Кутукова^{2,3}, А.Ю. Шуринов¹, Е.Б. Васильева⁴, А.О. Гузь⁴, И.В. Гришкевич⁵, С.Д. Каратеева⁶, А.Р. Шахматова⁷, Р.С. Слободянский⁴, О.В. Романчук⁸, М.Р. Мухитова⁹, М.П. Карпович⁸, С.П. Дмитриев⁷, О.С. Сайпеева⁶, К.А. Толпейкина⁴, С.С. Толстов¹⁰, А.В. Макарова¹¹, Я.А. Тюгина¹¹, Е.Г. Овчинникова⁷

¹Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249036 Обнинск, ул. Королева, 4;

²СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»; Россия, 191023 Санкт-Петербург, ул. Малая Садовая, 1;

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

⁴ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины»; Россия, 454087 Челябинск, ул. Блюхера, 42;

⁵ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер»; Россия, 620036 Екатеринбург, ул. Соболева, 29;

⁶ГБУЗ ПК «Пермский краевой онкологический диспансер»; Россия, 614066 Пермь, ул. Баумана, 15;

⁷ГАУЗ НО «Научно-исследовательский институт клинической онкологии «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 603093 Нижний Новгород, ул. Деловая, 11/1;

⁸Центр амбулаторной онкологической помощи ГБУЗ г. Москвы «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 108814 Москва, п. Коммунарка, ул. Сосенский стан, 8;

⁹ГАУЗ* Республиканский клинический онкологический диспансер Минздрава Республики Татарстан им. проф. М.З. Сигала»; Россия, 420029 Казань, ул. Сибирский тракт, 29;

¹⁰ГБУЗ «Тамбовский областной онкологический клинический диспансер»; Россия, 392000 Тамбов, Московская ул., 29В;

¹¹ОБУЗ «Ивановский областной онкологический диспансер»; Россия, 153040 Иваново, ул. Любимова, 5

Контакты: Екатерина Владимировна Бородавина smystymrik2007@yandex.ru

Дифференцированный рак щитовидной железы является одним из самых распространенных злокачественных заболеваний эндокринной системы. Чаще всего он хорошо поддается стандартному лечению (хирургия + радиоодтерапия), особенно на ранних стадиях. В процессе как лечения, так и динамического наблюдения у 10–15 % пациентов выявляется отдаленное метастазирование. В таких случаях больные продолжают лечение радиоактивным йодом. При недостаточно выраженной или постепенно утраченной способности опухолевых клеток захватывать и удерживать ¹³¹I эффект радиоодтерапии резко ограничивается либо заболевание прогрессирует на фоне проводимой терапии, что приводит к снижению показателей 10-летней выживаемости до 5–10 %. Основная проблема в процессе лечения дифференцированного рака щитовидной железы – сложность коммуникации между радиологами центров, где проводится радиоодтерапия, и клиническими онкологами, которые оперируют и затем наблюдают пациента по месту жительства. Для обоих специалистов главной задачей является определение тех клинических ситуаций, при которых есть польза от раннего и эффективного лечебного вмешательства, оптимизации терапии и при этом отсутствует риск гипердиагностики и избыточного лечения.

В статье рассмотрены вопросы, которые наиболее часто возникают в рамках мультидисциплинарных взаимодействий с радиологами радиоодцентров, а также даны ответы в наиболее сжатой форме по порядку наблюдения и лечения пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы.

Ключевые слова: дифференцированный рак щитовидной железы, радиоодрефрактерный рак, системная терапия, левватиниб

Для цитирования: Бородавина Е.В., Кутукова С.И., Шуринов А.Ю. и др. Наблюдение и лечение больных прогрессирующим метастатическим дифференцированным раком щитовидной железы после установления радиоодрефрактерности. Опухоли головы и шеи 2024;14(2):98–107.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-2-98-107>

Observation and treatment of patients with progressive metastatic differentiated thyroid cancer after establishment of radioiodine refractoriness

E. V. Borodavina¹, S. I. Kutukova^{2,3}, A. Yu. Shurinov¹, E. B. Vasil'eva⁴, A. O. Guz⁴, I. V. Grishkevich⁵, S. D. Karateeva⁶, A. R. Shakhmatova⁷, R. S. Slobodyanskiy⁴, O. V. Romanchuk⁸, M. R. Mukhitova⁹, M. P. Karpovich⁸, S. P. Dmitriev⁷, O. S. Saypeeva⁶, K. A. Tolpeykina⁴, S. S. Tolstov¹⁰, A. V. Makarova¹¹, Ya. A. Tyugina¹¹, E. G. Ovchinnikova⁷

¹A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 4 Koroleva St., Obninsk 249036, Russia;

²City Clinical Oncological Dispensary; 1 Malaya Sadovaya St., Saint Petersburg 191023, Russia;

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

⁴Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine; 42 Blukhera St., Chelyabinsk 454087, Russia;

⁵Sverdlovsk Regional Oncological Dispensary; 29 Soboleva St., Ekaterinburg 620036, Russia;

⁶Perm Regional Oncological Dispensary; 15 Baumana St., Perm 614066, Russia;

⁷Research Institute of Clinical Oncology, Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncological Dispensary; 11/1 Delovaya St., Nizhny Novgorod 603093, Russia;

⁸Center of Outpatient Oncological Care, Moscow Multidisciplinary Clinical Center “Kommunarka”, Moscow Healthcare Department; 8 Sosensky Stan St., Kommunarka, Moscow 108814, Russia;

⁹Republican Clinical Oncology Dispensary of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan named after prof. M.Z. Sigal; 29 Sibirskiy Trakt St., Kazan 420029, Russia;

¹⁰Tambov Regional Oncological Clinical Dispensary; 29B Moskovskaya St., Tambov 392000, Russia;

¹¹Ivanovo Regional Oncological Dispensary; 5 Lyubimova St., Ivanovo 153040, Russia

Contacts: Ekaterina Vladimirovna Borodavina smysymrik2007@yandex.ru

Differentiated thyroid cancer is one of the most common malignant diseases of the endocrine system. Usually, it responds well to the standard treatment (surgery + radioiodine therapy), especially at early stages. During both treatment and dynamic observation, distant metastases are detected in 10–15 % of patients. In these cases, the patients continue treatment with radioactive iodine. If tumor cells have insufficient ability to capture and retain ¹³¹I or completely lose this ability, the effect of radioiodine therapy becomes limited and the disease progresses during therapy which leads to 5–10 % decrease in 10-year survival. The main problem in treatment of differentiated thyroid cancer is communication between radiologists in centers performing radioiodine therapy and clinical oncologists performing surgeries and observation at patient's place of residence. For both specialists, the main goal is to identify clinical situations where early and effective treatment intervention can be beneficial without the risk of overdiagnosis and excessive treatment.

The article considers common questions arising during multidisciplinary interactions with radiologists of radioiodine centers and presents concise guidelines on the observation and treatment procedures for patients with differentiated thyroid cancer.

Keywords: differentiated thyroid cancer, radioiodine-refractory cancer, systemic therapy, lenvatinib

For citation: Borodavina E.V., Kutukova S.I., Shurinov A.Yu. et al. Observation and treatment of patients with progressive metastatic differentiated thyroid cancer after establishment of radioiodine refractoriness. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2024;14(2):98–107. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-2-98-107>

Введение

Дифференцированный рак щитовидной железы (ДРЩЖ) является благоприятно текущим заболеванием. Большинство пациентов имеют либо полное клиническое выздоровление, либо, несмотря на отдаленное метастазирование, длительную стабилизацию или ремиссию на фоне проведения радиойодтерапии (РЙТ).

В процессе как лечения, так и динамического наблюдения у 10–15 % пациентов выявляется отдаленное метастазирование. В таких случаях больные продолжают лечение радиоактивным йодом. При недостаточно выраженной или постепенно утраченной способности опухолевых клеток захватывать и удерживать ¹³¹I эффект

РЙТ резко ограничивается либо заболевание прогрессирует на фоне проводимой терапии [1], что приводит к снижению показателей 10-летней выживаемости до 5–10 % [2, 3].

Одной из самых сложно решаемых задач современной медицины являются наблюдение и/или лечение пациента после прогрессирования заболевания на фоне РЙТ. Несмотря на прогресс в понимании молекулярных основ заболевания и разработанности лечения на разных его этапах, все же существуют сложности единого понимания разными врачами-специалистами тактики ведения того или иного пациента. Во многом это обусловлено низкой частотой встречаемости

радиоидрефрактерного ДРЩЖ, отсутствием возможности проведения РЙТ во всех регионах страны и, как следствие, географической разобщенностью онкологических диспансеров и радиоидцентров.

Мастер-класс «Дифференцированный рак щитовидной железы. Ведение пациентов», проведенный в апреле 2024 г., ставил перед собой следующие цели: оценить сложности, связанные с взаимодействием между радиологами центров РЙТ и клиническими онкологами на местах, а также разработать единый подход к пониманию этапов лечения прогрессирующего радиоидрефрактерного ДРЩЖ.

Определение риска прогрессирования заболевания

Современные принципы стадирования послеоперационного риска развития рецидива заболевания помогают определить:

- показания к РЙТ;
- ограничения РЙТ.

Выделяют 3 группы риска развития рецидива: высокого, промежуточного и низкого риска [4–6].

В группе низкого риска развития рецидива РЙТ не рекомендована. Однако может быть проведена радиоидоблация (РЙА). Наиболее значимое преимущество РЙА – удаление источника тиреоглобулина (ТГ) для последующего динамического наблюдения.

К этой группе относится ДРЩЖ со всеми следующими признаками:

- неагрессивный гистологический вариант рака щитовидной железы;
- размер первичной опухоли <2 см;
- опухоль локализована только в теле железы, нет экстракитареоидной инвазии или сосудистой инвазии;
- единственный очаг или множественные очаги <1 см;
- неопределяемый уровень антител к ТГ (АТ-ТГ);
- послеоперационный уровень нестимулированного ТГ <1 нг/мл или стимулированного <2 нг/мл;
- нет локорегионарных или отдаленных метастазов по данным дообследования.

В группе промежуточного риска РЙТ/РЙА может быть рекомендована в части случаев (если присутствует один из критериев):

- первичная опухоль >2 см;
- агрессивный гистологический вариант ДРЩЖ (вариант из столбчатых клеток, вариант из клеток типа «сапожных гвоздей», диффузный склерозирующий вариант и др.);
- инвазия в лимфатические сосуды;
- метастазы в шейные лимфатические узлы;
- послеоперационный уровень нестимулированного ТГ до 10 нг/мл;
- микроскопически положительный край резекции.

В группе высокого риска РЙТ рекомендована всем пациентам (если присутствует один из критериев):

- N1b с любым метастатическим лимфатическим узлом размером >3 см в наибольшем измерении;
- наличие резидуальной опухоли;
- макроскопическое экстракитареоидное распространение опухоли;
- послеоперационный уровень нестимулированного ТГ >10 нг/мл;
- большой объем опухоли;
- метастазы в 5 и более лимфатических узлах;
- наличие сосудистой инвазии;
- дифференцированная высокоагрессивная карцинома (high grade);
- наличие отдаленных метастазов или подозрение на них по данным инструментальных методов обследования.

Замещение/супрессия тиреотропного гормона

Заместительная терапия левотироксином натрия направлена на коррекцию послеоперационного гипотиреоза, супрессивная – на подавление роста остаточных опухолевых клеток, зависящего от тиреотропного гормона (ТТГ).

Пациенты с низким риском развития рецидива и персистенции заболевания, у которых нет биохимических и структурных признаков заболевания на 1-м контрольном визите (через 6–8 нед после операции), могут находиться под наблюдением с периодическим (1 раз в 6 мес) определением уровней ТГ и АТ-ТГ. Уровень ТТГ в таких случаях должен поддерживаться в низком нормальном диапазоне, характерном для заместительной терапии (0,4–4 мЕд/л).

Пациентам с промежуточным риском развития рецидива и персистенции заболевания, с биохимическим неполным или неопределенным ответом на лечение должны выполняться анализ на определение сывороточного уровня ТГ и АТ-ТГ и ультразвуковое исследование (УЗИ) шеи каждые 6–12 мес. У пациентов с промежуточным риском рецидива и персистенции заболевания рекомендуется проводить умеренное подавление ТТГ (0,1–0,5 мЕд/л), т. е. режим «мягкой» супрессивной гормонотерапии левотироксином.

У пациентов группы высокого риска с папиллярным раком щитовидной железы, широко инвазивным фолликулярным раком щитовидной железы или низкодифференцированным раком щитовидной железы при полном или неполном биохимическом ответе уровни ТГ и АТ-ТГ в сыворотке крови следует оценивать каждые 3–6 мес. Уровень ТТГ у всех больных с биохимическим неполным или неопределенным ответом на лечение должен быть подавлен до менее 0,1 мЕд/л. Исключение составляют пациенты с тяжелой сердечно-сосудистой патологией в анамнезе [7, 8].

Схема наблюдения в зависимости от риска развития рецидива заболевания

Наблюдение за пациентами с ДРЩЖ должно проводиться в рамках мультидисциплинарного подхода и осуществляться командой специалистов, в которую входят онкологи, эндокринологи и радиологи. Данный подход в целом повысит эффективность лечения пациентов с ДРЩЖ.

После проведения лечения, включая хирургический этап, РЙА/РЙТ и гормонотерапию левотироксином натрия, возможен выбор стратегии по критериям, представленным на рис. 1.

Оценка биохимического и структурного ответа

Следует помнить, что анализ на определение уровня ТГ в сыворотке крови и УЗИ ложа щитовидной железы и путей лимфооттока после тотальной тиреоидэктомии являются основными методами наблюдения.

Полный биохимический и структурный ответ:

- отсутствие признаков заболевания по данным инструментальных и лабораторных исследований: УЗИ, компьютерной томографии (КТ), магнитно-резонансной томографии, (МРТ), $^{123}\text{I}/^{131}\text{I}$ -сцинтиграфии всего тела (СВТ) или $^{123}\text{I}/^{131}\text{I}$ -однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, совмещенной с КТ (ОФЭКТ/КТ);
- уровень базального (нестимулированного) ТГ ≤ 1 нг/мл, 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;
- признаки наличия заболевания по данным лабораторных исследований: уровень базального ТГ > 1 нг/мл, стимулированного ТГ > 10 нг/мл, 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 данные;
- биохимические данные: уровень базального ТГ $0,2-1,0$ нг/мл, стимулированного ТГ $1-10$ нг/мл;
- структурные данные, по которым нельзя с уверенностью классифицировать опухоли как доброкачественные или злокачественные.

К последней группе относятся пациенты со стабильным или снижающимся уровнем АТ-ТГ, без явных структурных признаков заболевания и/или с отсутствием патологических очагов накопления радиофармацевтического препарата по данным ОФЭКТ/КТ с радиоактивным йодом и позитронно-эмиссионной томографии,

совмещенной с КТ (ПЭТ/КТ), с ^{18}F -дезоксиглюкозой (^{18}F -ФДГ) [7].

Подавленный и стимулированный тиреоглобулин

Уровень подавленного ТГ – это уровень сывороточного ТГ в базальных условиях (т.е. в ходе супрессивной гормонотерапии). Уровень стимулированного ТГ – это уровень ТГ после эндогенной (с отменой левотироксина на 21-й день) или экзогенной (введение тиротропина- α) стимуляции ТТГ. Для уменьшения вариабельности содержание ТГ в идеале должно контролироваться с помощью одного и того же вида анализа, например в условиях одного клиничко-лабораторного отделения. 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 не нужно.

Пожилым пациентам, пациентам с нарушением сердечного ритма необходим более «мягкий» контроль уровня ТТГ.

Драйверы и барьеры в ведении пациента после установления радиойодрефрактерности:

- критерии радиойодрефрактерности и их интерпретация;
- опции лечения пациента при наличии радиойодрефрактерного ДРЩЖ;
- порядок наблюдения (сроки, исследования);
- взаимодействие с радиологом при наличии вопросов;
- симптомы или признаки, требующие консультации с радиологом;
- сопутствующая патология, которая может осложнить наблюдение.

Критерии радиойодрефрактерности

На основе консенсуса экспертного совета 2012 г. в рекомендациях Американской и Европейской тиреологических ассоциаций, а также в практических рекомендациях Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) были сформулированы критерии рефрактерности ДРЩЖ к РЙТ. Согласно данным критериям, ДРЩЖ следует считать рефрактерным к РЙТ при наличии одного или нескольких следующих признаков:

- наличие нерезектабельного очага ДРЩЖ, не подлежащего хирургическому удалению, визуализируемого с помощью КТ, МРТ или ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ и не накапливающего ^{131}I после введения высоких терапевтических активностей, наблюдающегося на СВТ (желательно с использованием ОФЭКТ/КТ) после лечения;

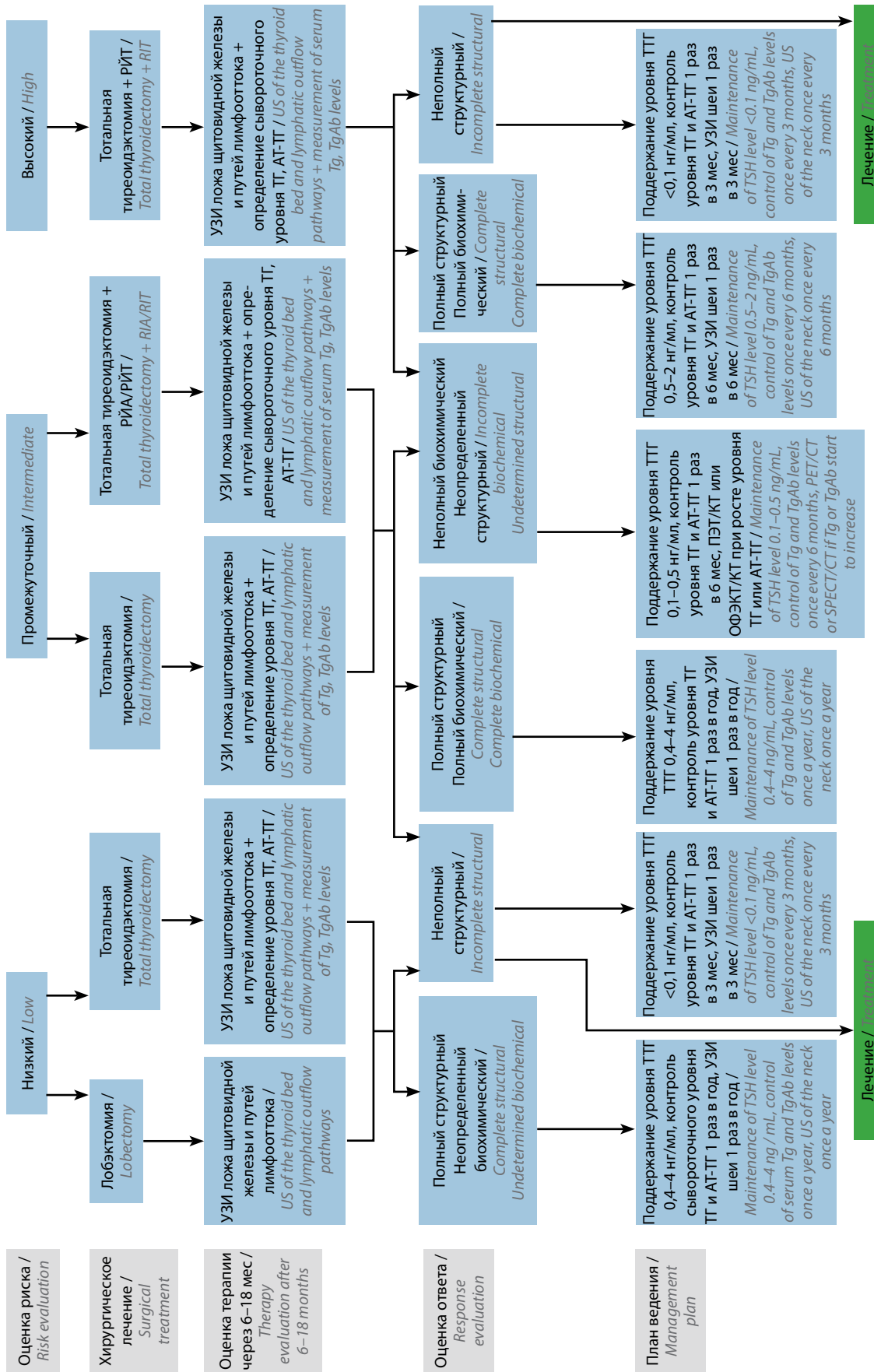


Рис. 1. Схема наблюдения и лечения пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы. РИТ – радиойодтерапия; УЗИ – ультразвуковое исследование; ТТ – тиреоглобулин; АТ-ТТ – антитела к тиреоглобулину; ТТТ – тиреотропный гормон; ПЭТ/КТ – позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией; ОФЭКТ/КТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с компьютерной томографией

Fig. 1. Scheme of observation and treatment of patients with differentiated thyroid cancer. RIA – radioiodine therapy; US – ultrasound; Tg – thyroglobulin; TgAb – antibodies to thyroglobulin; TSH – thyroid-stimulating hormone; PET/CT – positron emission tomography/computed tomography; SPECT/CT – single-photon emission computed tomography/computed tomography

- доказанное (согласно критериям RECIST 1.1 [9]) прогрессирование опухолевого процесса через ≤ 12 мес на фоне РЙТ активностями $\leq 3,7$ ГБк при условии успешно аблацированного тиреоидного остатка;
- отсутствие регрессии очагов опухоли при суммарной лечебной активности радиоактивного йода более 22 ГБк (600 мКи) [1, 10, 11].

Ни один из представленных критериев по отдельности не может использоваться для постановки радио-йодрефрактерности, следует учитывать совокупность нескольких факторов.

Предикторы радио-йодрефрактерности:

- наличие мутаций *BRAF*, *TERT*;
- рост уровня ТГ без видимой структурной прогрессии;
- значительное поглощение ^{18}F -ФДГ при ПЭТ/КТ метастатическими очагами;
- отсутствие накопления ^{131}I по данным ОФЭКТ/КТ при введении лечебной или диагностической активности.

Критерии назначения таргетной терапии

- Основные:
 - большая опухолевая нагрузка: очаги опухоли > 1 см;
 - прогрессия опухоли по критериям RECIST 1.1 [9];
 - симптоматические проявления прогрессирования или риск локальных осложнений (сдавление нервов, сосудов, трахеи, пищевода и др.).
- Дополнительные:
 - хороший функциональный статус пациента;
 - отсутствие противопоказаний к терапии тирозинкиназными ингибиторами;
 - приверженность пациента к терапии и возможность наблюдения за ним [12].

Алгоритм назначения таргетной терапии с учетом скорости роста очагов

Установление факта радио-йодрефрактерности само по себе не является поводом для немедленной замены РЙТ другим видом лечения. Больные довольно длительное время могут находиться под динамическим наблюдением с прицельным контролем за целевыми очагами.

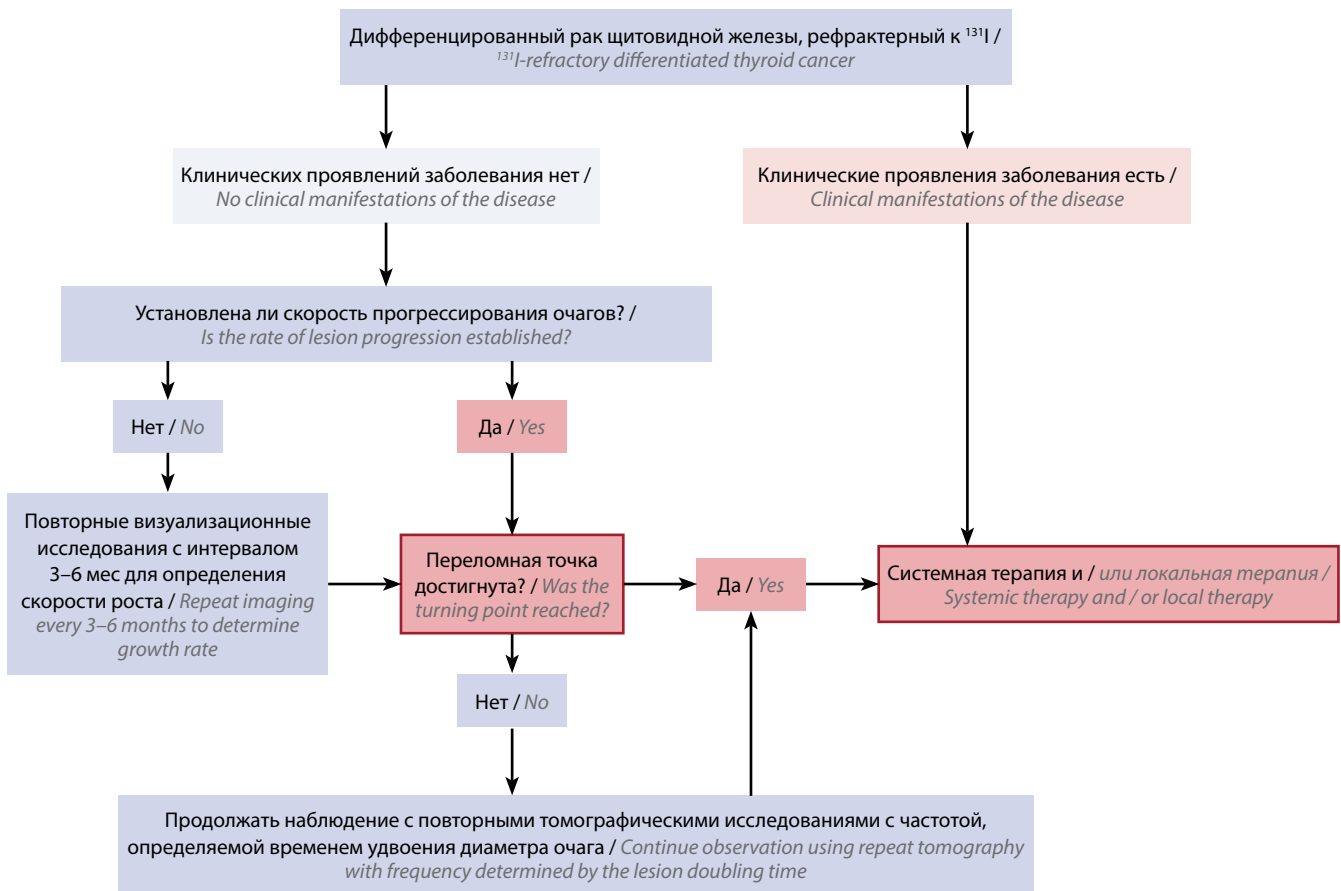


Рис. 2. Алгоритм назначения терапии

Fig. 2. Therapy prescription algorithm

Переломная точка сочетает показатели объема и скорости прогрессирования метастатического органического поражения, позволяя своевременно рассмотреть проведение системной терапии. Если время удвоения диаметра опухоли (при первоначальном размере 1 см) менее 2–4 лет, целесообразно рассмотреть назначение системной терапии. Безусловно, дополнительно учитываются общий объем опухоли, симптомы, локализация заболевания и предпочтения больного (рис. 2) [13].

Динамическое наблюдение с отсрочкой системной терапии рекомендовано:

- при бессимптомных метастазах (отсутствуют местные и общие жалобы);
- при милиарных метастазах в легких и/или лимфатических узлах средостения;
- если размеры очагов не меняются на протяжении нескольких последовательных исследований (КТ, МРТ, ПЭТ).

Подходы к ведению радиойодрезистентных пациентов:

- супрессивная гормональная терапия (с использованием левотироксина натрия);
- локальные методы (дистанционная лучевая терапия на отдельные очаги, хирургическое удаление олигометастазов по индивидуальным показаниям);
- динамическое наблюдение с контролем целевых (таргетных) очагов;
- системная таргетная терапия тирозинкиназными ингибиторами.

Биохимический рецидив заболевания

Биохимический рецидив является одним из вариантов течения местно-распространенного ДРЩЖ, проявляющийся изменением только биохимических показателей при отсутствии структурного прогрессирования по результатам визуальных методов диагностики. Биохимический рецидив не является синонимом неполного биохимического ответа. В качестве критерия может быть рассмотрен уровень базального ТГ $>1,0$ нг/мл [14], или и повышенный уровень АТ-ТГ >100 Ед/мл [15, 16]. Нет единой позиции о сроке его диагностирования от момента терапии при полном ответе на лечение (1 год или более).

Использование ультразвукового исследования для динамического наблюдения

УЗИ может быть одним из инструментальных методов выявления структурного прогрессирования заболевания в области шеи. В сочетании с данными об уровне ТГ в сыворотке крови результаты УЗИ могут достигать высокой чувствительности. Недостатками, ограничивающими использование УЗИ как «золотого

стандарта», являются зависимость от исполнителя манипуляции (высокий субъективизм), высокая частота неспецифических находок и возможность неудовлетворительной визуализации глубоких акустически затененных анатомических структур [17, 18].

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с компьютерной томографией, после радиойодтерапии

ОФЭКТ/КТ выполняется как уточняющее исследование, позволяющее оценить характер и уровень накопления $^{123}\text{I}/^{131}\text{I}$ в организме пациента и увидеть его анатомическое отображение с помощью рентгенологической картины. Назначение дополнительных инструментальных исследований пациенту обоснованно, если известно о наличии локорегионарных и/или отдаленных метастазов или подозрении на них. Например, на основании повышения сывороточного уровня ТГ или АТ-ТГ при отсутствии ультразвуковых признаков метастатического поражения у пациентов с промежуточным или высоким риском развития рецидива и персистенции заболевания или с промежуточным/высоким риском рецидивирования независимо от результатов УЗИ шеи. В связи с этим назначение классической СВТ с $^{123}\text{I}/^{131}\text{I}$ у больных с подозрением на прогрессирование заболевания необоснованно с учетом низкой чувствительности (27–55 %) этого метода, а ОФЭКТ/КТ с $^{123}\text{I}/^{131}\text{I}$ обеспечивает лучшую визуализацию [19].

Ограничения позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией

Следует помнить, что определение ответа на лечение (РЙТ, таргетную терапию) осуществляется по критериям RECIST 1.1 [9], которые включают оценку наиболее воспроизводимых (таргетных) очагов по данным КТ целевых областей. ПЭТ/КТ применяется в случае подтверждения факта радиойодрефрактерности, а также для определения степени распространенности процесса у ряда пациентов.

Данный метод имеет ряд ограничений:

- отсутствие четкой количественной оценки уровня поглощения радиофармацевтического препарата;
- различия стандартизированного уровня накопления (standardized uptake value, SUV) в зависимости от используемого оборудования;
- различия SUV в зависимости от массы тела пациента (количества жировой ткани);
- отсутствие четких рекомендаций по времени повторной оценки;
- ложноотрицательные результаты при малом размере опухоли;
- ложноположительные результаты при воспалительных процессах, ятрогениях и очагах с высоким физиологическим накоплением глюкозы.

Необходимо принимать во внимание, что при ПЭТ/КТ целесообразно оценивать SUL (standardized uptake lean body mass) — стандартизованный уровень поглощения глюкозы мышечной массой. Этот показатель обладает большей диагностической ценностью, чем SUV. Преимуществами использования SUL при оценке очагов являются более равномерное в мышечной массе распределение ^{18}F -ФДГ; SUL не учитывает белый жир и правильно предполагает распределение ^{18}F -ФДГ, которое достигает равновесия в нежировых тканях.

При этом критерии оценки ПЭТ/КТ не валидированы для рака щитовидной железы, эти результаты должны использоваться с оценкой всех клинических данных в целом.

Феномен flip-flop

Накопление радиоактивного йода в метастатических очагах может быть неоднородным, что нередко наблюдается при метастазах больших размеров. Это подтверждено результатами исследований II фазы с применением ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ и ^{124}I , когда на фоне накопления ^{124}I в накапливающих йод опухолевых очагах в других очагах, не накапливающих йод, но накапливающих ^{18}F -ФДГ, регистрируется прогрессирование (феномен flip-flop) [20, 21]. Именно наличием и объемом таких очагов (накапливающих ^{18}F -ФДГ и не накапливающих ^{124}I) определяется отрицательный прогноз течения заболевания, что является основанием для отказа от РЙТ и поиска других способов противоопухолевого лечения [22].

Таргетная терапия 1-й линии, особенности терапии ленватинибом

В клинических рекомендациях Национальной онкологической сети США (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) и практических рекоменда-

циях RUSSCO преимущество в терапии отдается ленватинибу по сравнению с сорафенибом из-за более высокой частоты объективного ответа (64,8 % против 12,2 %) [10, 23]. По результатам проспективных исследований и при анализе данных рутинной клинической практики могут быть сделаны следующие выводы:

- У пациентов с исходно более низкими баллами по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) наблюдаются лучшие исходы лечения ленватинибом [24].
- Отсрочка старта лечения ленватинибом может отрицательно повлиять на прогноз у пациентов с метастазами в легких ≥ 1 см [25].
- Использование стартовой дозы ленватиниба 24 мг с последующей редукцией по мере необходимости является наилучшей стратегией лечения для достижения максимального клинического эффекта [26].
- Своевременное лечение и профилактика нежелательных реакций очень важны для избежания длительных перерывов в приеме ленватиниба при лечении пациентов с радиоiodофрактурным ДРЩЖ, частота объективного ответа и показатели выживаемости без прогрессирования выше у пациентов с более короткими перерывами в лечении [27].

Заключение

По итогам мастер-класса не вызывает сомнений необходимость улучшения взаимодействия между радиологами радиоiodцентров и клиническими онкологами на местах при ведении пациентов с радиоiodофрактурным ДРЩЖ. При этом одной из задач является формирование единого поля знаний, адаптированных к рутинной клинической практике в России. Формирование единого глоссария вопросов и ответов представляется одним из основных шагов на пути улучшения результатов лечения пациентов с ДРЩЖ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Румянцев П.О., Фомин Д.К., Румянцева У.В. Критерии радиоiodоустойчивости высокодифференцированного рака щитовидной железы к терапии радиоактивным йодом. Опухоли головы и шеи 2014;(3):4–9.
DOI: 10.17650/2222-1468-2014-0-3-4-9

- Rumyantsev P.O., Fomin D.K., Rumyantseva U.V.
Criteria of well-differentiated thyroid carcinoma resistance to radioiodine therapy. Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2014;(3):4–9. (In Russ.).
DOI: 10.17650/2222-1468-2014-0-3-4-9

2. Durante C., Haddy N., Baudin E. et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(8):2892–9. DOI: 10.1210/jc.2005-2838
3. Eustatia-Rutten C.F., Corssmit E.P., Biermasz N.R. et al. Survival and death causes in differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(1):313–9. DOI: 10.1210/jc.2005-1322
4. Шуринов А.Ю., Бородавина Е.В., Крылов В.В. и др. Методические рекомендации по проведению радиоiodтерапии при дифференцированном раке щитовидной железы и посттерапевтическому контролю. *Опухоли головы и шеи* 2024;14(1):83–95. DOI: 10.17650/2222-1468-2024-14-1-83-95
Shurinov A.Yu., Borodavina E.V., Krylov V.V. et al. Guidelines for radioiodine therapy in differentiated thyroid cancer and post-therapeutic follow-up. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2024;14(1):83–95. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2024-14-1-83-95
5. Чойнзонев Е.Л., Решетов И.В., Иванов С.А. и др. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению дифференцированного рака щитовидной железы у взрослых пациентов. *Эндокринная хирургия* 2022;16(2):5–29. DOI: 10.14341/serg12792
Choinzonov E.L., Reshetov I.V., Ivanov S.A. et al. Draft of clinical guidelines for the diagnosis and treatment of differentiated thyroid cancer in adult patients. *Endokrinnaya khirurgiya = Endocrine Surgery* 2022;16(2):5–29. (In Russ.). DOI: 10.14341/serg12792
6. Haugen B., Alexander E., Bible Keith 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
7. Шуринов А.Ю., Бородавина Е.В. Динамический контроль после радиоiodабляции 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
Shurinov A.Yu., Borodavina E.V. Follow-up after radioiodine remnant ablation in differentiated thyroid cancer: the view of nuclear medicine physician. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2023;13(1):91–101. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2023-13-1-91-101
8. Biondi B., Cooper D.S. Benefits of thyrotropin suppression *versus* the risks of adverse effects in differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2010;20(2):135–46. DOI: 10.1089/thy.2009.0311
9. Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J. et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45(2):228–47. DOI: 10.1016/j.ejca.2008.10.026
10. Болотина Л.В., Владимиров Л.Ю., Деньгина Н.В. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению опухолей головы и шеи. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1. Злокачественные опухоли 2023;13:100–19.
Bolotina L.V., Vladimirova L.Yu., Dengina N.V. et al. Practical guidelines on drug treatment of head and neck tumors. *RUSSCO practical guidelines, part 1. Zlokachestvennie opukholi = Malignant Tumors* 2023;13:100–19. (In Russ.).
11. Schlumberger M., Brose M., Elisei R. et al. Definition and management of radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2(5):356–8. DOI: 10.1016/S2213-8587(13)70215-8
12. Berdelou A., Lamartina L., Klain M. et al. Treatment of refractory thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer* 2018;25(4):R209–23. DOI: 10.1530/ERC-17-0542
13. Tuttle R.M., Brose M.S., Grande E. et al. Novel concepts for initiating multitargeted kinase inhibitors in radioactive iodine refractory differentiated thyroid cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2017;31(3):295–305.
14. Castagna M.G., 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
15. Gruber J.J., Colevas A.D. Differentiated thyroid cancer: focus on emerging treatments for radioactive iodine-refractory patients. *Oncologist* 2015;20(2):113–26. DOI: 10.1634/theoncologist.2014-0313
16. 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
17. Grani G., Lamartina L., Cantisani V. et al. Interobserver agreement of various thyroid imaging reporting and data systems. *Endocr Connect* 2018;7(1):1–7. DOI: 10.1530/EC-17-0336
18. 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
19. 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
20. Sgouros G., Kolbert K.S., Sheikh A. et al. Patient-specific dosimetry for ¹³¹I thyroid cancer therapy using ¹²⁴I PET and 3-Dimensional Internal Dosimetry (3D-ID) software. *J Nucl Med* 2004;45(8):1366–72.
21. Robbins R.J., Wan Q., Grewal R.K. et al. Real-time prognosis for metastatic thyroid carcinoma based on 2-[¹⁸F]fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography scanning. *J Clin Endocrinol Metab* 2006. DOI: 10.1210/jc.2005-1534
22. Lebouleux S., El Bez I., Borget I. et al. Post-radioiodine treatment whole body scan in the era of fluorodesoxyglucose positron emission tomography for differentiated thyroid carcinoma with elevated serum thyroglobulin levels. *Thyroid* 2012. DOI: 10.1089/thy.2012-0081
23. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Thyroid Carcinoma. Version 4.2023. August 16, 2023. NCCN. Published online 2023. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.2706
24. Taylor M.H., Takahashi S., Capdevila J. et al. Correlation of performance status and neutrophil-lymphocyte ratio with efficacy in radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer treated with lenvatinib. *Thyroid* 2021;31(8):1226–34. DOI: 10.1089/thy.2020.0779
25. Tahara M., Kiyota N., Hoff A.O. et al. Impact of lung metastases on overall survival in the phase 3 SELECT study of lenvatinib in patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Eur J Cancer* 2021;147:51–7. DOI: 10.1016/j.ejca.2020.12.032
26. Brose M.S., Panasevkin Y., Konda B. et al. A randomized study of lenvatinib 18 mg vs 24 mg in patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2022;107(3):776–87. DOI: 10.1210/clinem/dgab731
27. Tahara M., Brose M.S., Wirth L.J. et al. Impact of dose interruption on the efficacy of lenvatinib in a phase 3 study in patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Eur J Cancer* 2019;106:61–8. DOI: 10.1016/j.ejca.2018.10.002

Вклад авторов

Е.В. Бородавина, С.И. Кутукова, А.Ю. Шуринов: обзор публикаций по теме статьи, сбор и обработка данных, написание текста статьи, редактирование;

Е.Б. Васильева, А.О. Гузь, И.В. Гришкевич, С.Д. Каратеева, А.Р. Шахматова, Р.С. Слободянский, О.В. Романчук, М.Р. Мухитова, М.П. Карпович, С.П. Дмитриев, О.С. Сайпеева, К.А. Толпейкина, С.С. Толстов, А.В. Макарова, Я.А. Тюгина, Е.Г. Овчинникова: участие в мастер-классе, принятие решений.

Authors' contributions

E.V. Borodavina, S.I. Kutukova, A.Yu. Shurinov: literature review on the topic of the article, data accumulation and processing, article writing, editing;

E.B. Vasil'eva, A.O. Guz, I.V. Grishkevich, S.D. Karateeva, A.R. Shakhmatova, R.S. Slobodyanskiy, O.V. Romanchuk, M.R. Mukhitova, M.P. Karpovich, S.P. Dmitriev, O.S. Saypееva, K.A. Tolpeykina, S.S. Tolstov, A.V. Makarova, Ya.A. Tyugina, E.G. Ovchinnikova: participation in the master class, decision making.

ORCID авторов / ORCID of authors

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

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

А.Ю. Шуринов / A.Yu. Shurinov: <https://orcid.org/0000-0003-4934-2012>

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

А.О. Гузь / A.O. Guz: <https://orcid.org/0000-0002-8164-2261>

М.Р. Мухитова / M.R. Mukhitova: <https://orcid.org/0000-0002-0741-624X>

К.А. Толпейкина / K.A. Tolpeykina: <https://orcid.org/0000-0002-0864-6493>

Конфликт интересов

Е.В. Бородавина, С.И. Кутукова, Е.Б. Васильева получили гонорар от ООО «Эйсай».

Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

E.V. Borodavina, S.I. Kutukova, E.B. Vasil'eva have received a honorarium from Eisai.

The other authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Данная публикация подготовлена при финансовой поддержке компании «Эйсай». Авторы несут полную ответственность за содержание публикации и редакционные решения.

Funding. This publication has been prepared with the financial support of Eisai. The authors are solely responsible for the content of the publication and editorial decisions.

Статья поступила: 16.06.2024. Принята к публикации: 23.06.2024. Опубликовано онлайн: 28.06.2024.

Article submitted: 16.06.2024. Accepted for publication: 23.06.2024. Published online: 28.06.2024.